

⑫ 公開特許公報(A) 平1-257268

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 平成1年(1989)10月13日

G 01 N 35/06
B 01 F 15/04K-6923-2G
A-6639-4G

審査請求 未請求 請求項の数 18 (全33頁)

④ 発明の名称 液体サンプルの希釈及び混合のための装置及び方法

① 特 願 昭63-213515

② 出 願 昭63(1988)8月27日

優先権主張 ② 1987年8月27日 ③ 米国(US) ③ 090026

⑦ 発 明 者 イアン ギボンズ アメリカ合衆国, カリフォルニア 94025, メンロ パーク, フレモント ストリート1003

⑦ 発 明 者 ロバート エス. ヒルマン アメリカ合衆国, カリフォルニア 95019, クバーティノ, マジエステイツク オーク22774

⑦ 発 明 者 チヤンニング アー. ロバートソン アメリカ合衆国, カリフォルニア 94305, スタンフォード, パーニア プレイス 1089

⑦ 出 願 人 バイオトラック, インコーポレイテッド アメリカ合衆国, カリフォルニア 94043, マウンテンビュー, ハフ アベニュー 1058

⑦ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名

最終頁に続く

明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称

液体サンプルの希釈及び混合のための装置
及び方法

2. 特許請求の範囲

1. 次の構成要素:

固定体積の測定室;

前記測定室と流体受容関係にある固定体積の受
容室;

前記受容室中のガスベント;

前記測定室と前記受容室との間の流停止接合;

前記測定室と流体供与関係にある試料適用部位
(ここで前記試料適用部位と前記流停止接合との
間の垂直高さの差は、試料が前記試料適用部位に
適用されるとき、前記流停止接合を通る流れを提
供するためには不十分である); および前記測定室と流体供与関係にある希釈剤適用部
位;

を含んでなる試料を希釈剤で希釈する装置。

2. 前記試料適用部位と前記流停止接合との間

の垂直高さの差が、希釈剤が前記希釈剤適用部位
に存在するとき、背圧を克服できる静水圧を提供
するために不十分である請求項1に記載の装置。3. 前記流停止接合における背圧が、試料が前
記流停止接合に存在するとき、0.1 - 1.0 cm の H₂O
であり、そして最小の希釈剤と流停止接合との間
の垂直高さの差が前記背圧の cm で表した数値より
大きい請求項2に記載の装置。4. 前記流停止接合が、小さい接触角度をもつ
表面から大きい接触角度をもつ表面への液体接触
表面の変化からなる請求項1に記載の装置。5. 前記流停止接合に存在する液体と接触する
ように作動できる前記装置の可動部分をもつ請求
項1に記載の装置。6. 前記流停止接合が、毛管流れ領域から非毛
管流れ領域への流路の断面の増加からなる請求項
1に記載の装置。7. 前記流停止接合における背圧が、試料およ
び希釈剤が、それぞれ、両方とも存在するとき、
前記試料適用部位または前記希釈剤適用部位から

得られる静水圧より大きい請求項1に記載の装置。

8. 前記希釈剤適用部位が、前記受容室の体積に等しい最小体積および10 mlの最大体積をもつ請求項1に記載の装置。

9. 次の工程：

試料を装置の試料適用部位へ添加し、そこから試料は、重力エネルギー以外の外部のエネルギーを加えないで、固定体積の測定室の中に流れ、前記測定室は試料の流れを停止させる流停止接合において終わっており；

希釈剤を前記装置の希釈剤適用部位へ添加し、そこから希釈剤は前記測定室および流停止接合を通過して固定体積の測定室の中に流れることができ、そして

前記流停止接合において流れを開始し、ここで希釈剤は前記測定室中の試料を重力エネルギー以外の外部のエネルギーを加えないで、前記受容室の中に駆動する；

を含んでなる試料を希釈剤で希釈する方法。

10. 流れの開始が、前記希釈剤を添加するとき、

増大した静水圧によって生ずる請求項9に記載の方法。

11. 流れの開始が、前記装置の動きによって生ずる請求項9に記載の方法。

12. 流れの開始が、前記装置の可動部分と前記流停止接合における試料表面との間の接触によって生ずる請求項9に記載の方法。

13. 次の構成要素：

試料適用部位；

前記試料適用部位と流体受容関係にある混合室；

前記混合室に静水学的に接続した混合物単離室；

および

第1弁手段（この弁手段は前記混合室と前記混合物単離室との間の流れを選択的に防止し、これによって混合室の内容物の測定した代表的試料が前記混合物単離室において選択的に単離されかつ保存される）；

を含んでなる希釈および混合カートリッジ。

14. さらに、前記希釈剤適用部位から前記混合室への流れを選択的に防止する第2弁手段を含む

請求項13に記載のカートリッジ。

15. 前記混合物単離室が第2混合室と流体供与関係にある請求項13に記載のカートリッジ。

16. 次の工程：

前もって決定した体積の液体試料および前もって決定した体積の第1液体希釈剤を装置の混合室に供給して第1混合物を形成し；

第1弁手段を開き、前記弁手段は、前記第1混合物が前記混合室から静水学的に接続された混合物単離室に行くのを選択的に制御し、ここで前記第1混合物の静水学的に決定される部分が前記混合物単離室に入り；

前記第1弁手段を閉じ、これによって前記部分を前記混合物の残部から単離し；

前記部分を混合室に移して、前もって決定した体積の第2希釈剤で希釈して第2混合物を形成する；

を含んでなる液体試料を2種類の希釈剤で順次に希釈する方法。

17. 前記装置が、前記室を含んでなる単一のカ

ートリッジおよび弁手段およびプログラミングされた装置からなり、この中に挿入されるとき、前記カートリッジはそれに密に嵌合し、ここで前記弁手段は前記プログラミングされた装置によって開閉する請求項16に記載の方法。

18. 前記プログラミングされた装置が、プログラムを選択し、このプログラムによって、前記カートリッジが前記プログラミングされた装置に挿入されるとき、前記カートリッジからの信号を検出することによって前記弁手段を操作する請求項第17に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、液体を希釈および混合するために使用する方法および装置、ことに小さい体積の液体を測定しかつ希釈する方法および装置に関する。

〔従来の技術〕

熟練しない人が実施することを意図する臨床的分析の分野は、最近、爆発的に進歩した。熟練し

ない人、例えば、糖尿病患者が、試料中の分析物、例えば、尿中のグルコースの存在および／または量を決定することができるようにする、多数のアプローチが開発された。このような分析を実施する装置は、訓練をほとんど必要とせずかつ本質的に誤使用防止つきであることにおいて、「使用者に好適 (user-friendly)」である。これらの装置の典型は、いわゆる「ディップスティック (dipsticks)」である。これらの装置は、試薬含有マトリックスの層をもつプラスチックのストリップである。試料をストリップに適用し、そして分析物の存在または不存在が色生成によって指示される。

このような装置は生物学的試料中の多数の物質の定量には有用であることが証明されたが、この方法ですべての分析を実施できるというわけではない。例えば、ある技術は少量の試料の希釈および／または混合を必要とする。極端に少ない量 (例えば、マイクログラムの量) の液体の測定およびその希釈は、典型的には、かなりの訓練ある

いは希釈の実施に高価な装置の使用を必要とする。これらの別法のいずれも実施は便利または容易ではない。

液体の小さい試料の測定および希釈は、多数の自動分析において容易に実施される。しかしながら、これらは家庭または医院における使用に適さない。なぜなら、それらは大きくかつ高価であるからである。例えば、液体の試料を道管の中に吸引し、この管が計量装置として作用する毛管の形態である、多くの装置が入手可能である。しかしながら、この計量装置は、試料および希釈剤を動かすために必要とする、ピストンおよび多数の他の動く部分、例えば、真空ポンプを含む大きい装置の部分である。このような動く部分を液体密なシールを保持するための精度をもって製作するためには、装置のコストがかなり増大する。

大型の自動分析装置の代りのものとして、小型の手で保持するマイクロビベット、例えば、よく知られた Eppendorf (登録商標) ビベットが考案された。これらのビベットは、試料または希釈剤

を小さい使い捨て先端に吸引するために精密なピストンを使用する。しかしながら、このビベットの使用においては技量を必要とし、そして多数の精密な手動操作を実施して試料および希釈剤の測定を首尾よく実施しなくてはならない。また、生ずる小さい体積の溶液の混合において、熟練を必要とする。

家庭のための開発された他の技術は、液体の試料の測定に毛管を使用する。次いで、毛管全体を大きい容器の中に配置し、この容器は測定した量の希釈剤を保持するか、あるいはこれに測定した量の希釈剤を添加する。しかしながら、このような装置は熟練しない使用者の手においては一般に満足すべきものではない。なぜなら、毛管は破壊しやすく、そして毛管の外側の汚染は体積の誤差を生ずるからである。

したがって、少量の試料を測定し、希釈し、混合し、そして分析するための、簡単かつ正確な方法および装置が要求される。

1985年2月14日に公表された、西ドイツ国特許

出願DE33289641号は、毛管を使用する流体の自動的、不連続的試料採取のための装置を記載しており、この毛管は測定装置として作用し、そして試料採取する流体中に沈めるか、あるいは試料を希釈剤とともにポンプまたは吸引によって分析装置へ移す位置へ、動かすことができる。米国特許第 4,454,235号は、イムノアッセイにおける液体の移送のための毛管ホルダーを記載している。米国特許第 4,233,029号は、毛管流れ速度を制御するための手段を設けずに、液体の毛管流れを提供するために有効な距離で、分離された対向表面によって形成された液体移送装置を記載している。米国特許第 4,618,476号および米国特許第 4,233,029号は、速度およびメニスカス制御手段をもつ、同様な毛管移送装置を記載している。米国特許第 4,426,451号は、2つのゾーンの間の流れを停止するための手段を含む、他の同様な毛管移送装置を記載しており、流れは外部で発生した圧力を加えることによって開始される。米国特許第 3,811,326号、米国特許第 3,992,150号、米国特許第 4,537,747

号および米国特許第 4,596,780号は、毛管を使用して前もって決定した体積の試験溶液を取り、そして負荷した毛管を、試薬または希釈剤として使用する液体のクベットまたは他の容器中の所定位置に存在させる、種々の方法および装置を記載している。米国特許第 3,799,742号は、表面特性を親水性から疎水性に変化させて小さい試料の流れを停止させ、これによって存在する試料を測定する装置を記載している。

(発明の概要)

本発明は、自蔵型希釈装置を提供し、この装置は液体をその種々の部分の間で動かすために外からの力（重力を除く）の使用を必要とせず、そして再現性ある試料の希釈を提供する。第1実施態様において、この装置は、固定体積の測定室、前記測定室と流体受容関係にある固定体積の受容室、前記受容室中のガスベント、前記測定室と前記受容室との間の流停止接合、前記測定室と流体供与関係にある試料適用部位（ここで前記試料適用部

位と前記停止流接合との間の垂直高さの差は、試料が前記試料適用部位に適用されるとき、前記停止流接合を通る流れを提供するためには不十分である）、および前記測定室と流体供与関係にある希釈剤適用部位、を含んでなる。流停止接合において流れを開始する手段が設けられており、ある場合において、この手段は装置の内部に設けられ、そして他の場合において、この手段は外部の力および／または装置によって提供される。流停止接合は、表面張力によって生じた背圧を使用して、ある環境下で液体の流れを停止し、一方他の環境下で流れを可能とする。流停止接合は弁として作用するが、動く部分をもたず、表面張力および接合の形状寸法に頼って、その機能を達成する。流れを開始するための種々の手段は、希釈剤適用部位を流停止接合よりかなり上に配置して、流停止接合において背圧を克服するために十分な静水圧を提供し、表面張力を破壊するための可動アームまたは他の装置を含むか、あるいは表面張力を破壊するための振動装置（必要に応じて、装置の

外部に存在する）を提供する。外部の力を流れの開始手段として用いる、すべての場合において、この外部の力はいったん開始した流れを維持するために要求されない。

操作において、この装置の実施態様は、試料を試料適用部位に適用し、これによって液体試料が毛管作用によって、あるいは重力の作用下に固定体積の測定室中に流れる、方法において使用する。試料が流停止接合に到達したとき、流れは停止する。次いで、希釈剤を希釈剤適用部位に添加する。次いで、流れを開始する手段の活性化に要求される必要な外部の力を、必要に応じて、加え、こうして希釈剤は試料を固定体積の測定室から固定体積の受容室に置換する。測定室の形状寸法は、希釈剤がそれを置換しないで試料を通して流れるよりはむしろ試料を置換するようなものである。いったん流停止接合の背圧が克服されると、外部の力（ある場合において重力以外）はこの液体の動きに要求されない。ガスベントを受容室内に設けて、ガスを逃がしかつ液体を受容室内に流入させ

る。希釈剤は、固定体積の受容室が試料および希釈剤の既知の混合物で完全に充填されるまで、流れ続ける。

混合の任意の手段を受容室内に設けることができる。混合手段および流れ開始手段は、異なるかあるいは同一であることができる（例えば、攪拌棒を流停止接合における表面張力を破壊しかつ受容室において試料および希釈剤を混合するために使用できる）。本発明の種々の実施態様において、この装置の受容室または他の部分は試薬を含有することができ、そして受容室は光学的または他の型の測定のために適当な位置を提供することができる。他の実施態様において、試料を他の位置におけるそれ以上の操作のために受容室から取り出すための手段を設けることができる。

1つのこのような実施態様において、この装置は系統的希釈を提供できる；すなわち、試料を希釈して混合物を形成し、次いでこの混合物を同一の、第2の、あるいは他の希釈剤で希釈する。少なくとも1つの弁がこの実施態様において必要で

ある。この装置は、試料適用部位、前記試料適用部位と流体受容関係にある混合室、前記混合室に静水学的に接続した混合物単離室、および前記混合室と前記混合物単離室との間の流れを選択的に防止する、第1弁手段、を含んでなり、あるいは前記混合室および前記混合物単離室の間の流れを選択的に防止する第2弁手段をこの装置の一部として、あるいは毛管トラックのベントの外部の制御によって設けることができる。この装置の部分はカートリッジ中に組み込まれ、ここで弁は好ましくは、前もってプログラミングすることができる、外部のソレノイドによって作動される。使用において、この装置の混合室に前もって決定した体積の試料および前もって決定した体積の第1希釈剤を適用し、これによって第1混合物を形成する。必要に応じて、この装置自体はこれらの体積を計量するために、前述のように、使用できる。混合室から静水学的に接続された混合物測定室への液体の弁制御通路が開かれ、これによって第1混合物の静水学的に決定された部分は混合物単離

れる。ある理由で、弁は外部で制御されるベントカバーから成り、毛管の空間内の液体の流れを制御することができる。したがって、装置（ここで希釈および混合カートリッジと呼ぶ）は使用が容易であり、製作が安価であり、試料の希釈または1系列の希釈が要求される、多数の手順において使用することができる。カートリッジは、典型的には、希釈した試料について直接の分析の読みを実施できるホットメーターまたは他の装置に挿入するように設計され、それ以上の希釈した試料の取り扱いが必要でないようにする。

カートリッジの部分は、固定体積の測定室、測定室に接続した固定体積の受容（混合）室、ガス（例えば、空気）を受容室から逃げさせるベント、測定室と受容室との間の流停止接合（好ましくは、それらの室の交差）、試料適用部位、および希釈剤適用部位を含む。ある実施態様においては、流停止接合において流れを開始するための別の手段を設ける。試料が固定体積の測定室に存在するが、希釈剤が存在しないとき、試料は流停止接合にお

室に入る。次いで、弁を開き、第1混合物のその部分を第1混合物の残部から分離する。次いで、この部分を別の混合室に移すか、あるいは、第2希釈剤との混合のために、第1混合室に戻すことができる。必要に応じて、追加の装置および室を存在させて、試料の追加の操作を実施できる。

本発明を、添付図面を参照する、次の詳細な説明によって、さらに説明する。

〔具体的な記載〕

本発明は、小さい試料を容易に測定しかつ希釈できる装置および方法を提供する。この装置は小型であり、使用に便利であり、そして流体を動かすための動く部分を必要とせず、重力および毛管作用はすべての動く力を提供するために十分出ある。ある実施態様においては、弁を設けて、室ごとの流体の動きを制御する。弁はほとんどの場合において装置中に組み込み、そして、好ましい実施態様において、外部のソレノイドによって制御できる簡単なプッシュ／解放機構によって制御さ

いて表面張力によって発生した背圧によって、受容室から流れるのを防止される。

種々の部分および種々の部分の機能は、試料を装置に適用しかつ希釈するときの作用をたどることによって理解できるであろう。以下の説明は、この機構のプランに従う。

試料は、液体であり、そして任意の入手源、例えば、生理学的流体；例えば、血液、唾液、眼のレンズの流体、脳脊髄液、膿、汗、渗出物、尿、乳などに由来することができる。液体の試料は、前処理、例えば、血液からの血清または血漿の調製に、あるいは液体中の固体の溶解に付することができる。本発明の装置へ試料を適用する前の試料の処理の例は、濃縮、ろ過、蒸留、透析、天然の成分の不活性化、クロマトグラフィー、および試薬の添加を包含する。生理学的流体に加えて、他の液体試料を使用できる。他の液体試料の例は、プロセス流れ、水、プラント流体、化学反応媒質、生物学的増殖培地などを包含する。大部分について、液体は水性であるが、他の液体を使用できる。

水性媒質は追加の混和性液体、とくに酸素化有機溶媒、例えば、低級アルコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトンなどを含有することができる。通常、溶媒は、水溶液中に存在する高い表面張力を維持するために、約40容量%より少なく、より通常約20容量%より少ない量で存在するであろう。しかしながら、本発明の装置は、異なる表面張力を示す液体を使用するように、後述するように、変更することができる。

試料適用部位は、一般に、装置の表面上の空洞であるか、あるいは単に装置の内部に至る開口（必要に応じて、リングまたは管で取り囲まれた）であることができる。試料適用部位は、例えば、赤血球を血漿から分離するためのフィルターを含有することができる（1986年10月29日に出願された米国特許第924,633号、参照）か、あるいは本発明の装置と、本発明の希釈装置に適用する前に試料を操作する他の装置との間の接続を表すことができる。例えば、適用部位は、標準的毛管が嵌

合するくぼみであることができる。

試料適用部位が毛管を挿入するためのくぼみであるとき、毛管を完全に充填するか、あるいは毛管を特定のしるしまで充填することによって、毛管は試料を移送するための便利な手段として作用するか、あるいは測定室として作用することができる。このような実施態様における試料適用部位は、移送の点として作用する。

他の場合において、試料適用部位は、測定室、例えば、試料を挿入する、装置の上表面上のみぞであろう。適用部位は受器によって取り囲まれた上昇したリップを有することができ、こうして適用部位を受器中にオーバーフローする過剰の試料で、オーバーフローするまで充填することができる。したがって、試料の規定した体積が、容易に得られる。

なお他の場合において、試料適用部位は、室から離れる方向に導かれる2つの流路をもつ室であることができる。第1流路は、ここで説明するように、内部の試料測定室であるか、あるいはそれ

に導かれる。第2流路は、過剰試料室へ行く排出路である。過剰の試料の流路は測定室より小さいか、あるいはそうでなければ過剰の試料の流路を通る流れを制限する手段を有し、こうして試料適用部位に適用される試料が測定室が充填されるまで主として測定室に流入し、その後過剰の試料を過剰の試料の流路によって排出するようにすることができる。

試料を試料適用部位へ適用し、そして装置が内部の試料測定室を含有するとき、液体試料は試料測定室に外部の力（補助されない重力を除外する）を加えないで流れ、この試料測定室は固定体積をもつ。流体を移送できる毛管流路または非毛管流路は試料適用部位を測定室に接触させることができるか、あるいは毛管または試料を排出するための流路はそれ自体測定室であることができる。測定室は毛管の流路または室であることができ、この場合において毛管作用は試料適用部位から試料適用部位を測定室に供給するのを促進するか、あるいはある場合において、それに必要な力を提供す

ることができる。毛管流路または室は、一般に、0.01～2.0 mm、より一般に0.1～1.0 mmの範囲の流路に垂直に少なくとも1つの寸法をもつであろう。しかしながら、より大きい室も、また、可能である。試料適用部位は、補助されない流れが起こることを示すために、試料測定室にたいして「流体受容関係」にあるといわれる。

測定室の形状寸法は、希釈剤を装置に後の段階で添加するとき、測定室の本質的にすべての試料が室から去る2つの流路を有する室であることができるようなものである。これを達成するための1つの手段は、測定室を通る希釈剤の滑らかな流れを提供することによる。こうして、両端が開いた直線の管は、この型の好ましい実施態様である。この型の好ましい実施態様において、希釈剤は流れの全断面を横切る前において測定室に入る。これは希釈剤と試料との混合および、試料の本質的にすべてを追い出さないで、測定室の希釈剤の通過を回避する助けをし、後者は、希釈剤の小さい流れが測定室のより広い断面区域に入る場合、起

こりうる。

別の実施態様において、試料測定室は希釈剤適用部位と混合室との間の通路の中に導かれる接合において終わることができ、両者は後述する。接合を通る動く希釈剤の通過は、試料を混合室中に吸引する働きをする。通路は接合の位置において狭くて、通路中へ、こうして混合室中への試料の吸引を促進する。この実施態様は、試料測定室が試料測定室を希釈剤適用部位と混合室との間の通路に接続する簡単な管であるとき、とくに有用である。

試料が固定体積の測定室中に流れるとき、試料が流停止接合に到達するとき、流れ停止する。いわゆる、それは試料が自由に流れる流体トラックの前部と、使用者が希釈の過程を開始する時間をもつまで、試料が通常流れない、流体トラックの後部との間の接合をマークするからである。停止流接合は試料の通路の限界に存在するので、それは測定室の1端に見られるであろう。ある場合において、この同一の位置は受容室の開始であろう

(すなわち、2つの室が直接接続するとき)。しかしながら、他の場合において、追加の流路は流停止接合を受容室に接続することができる。

流れの停止は安定および準安定の両者で起こることができることを認識すべきである。準安定の流れの停止は、流れが巨視的レベルで停止するが、数秒ないし数分の時間間隔後、明らかな原因なしに再開することがある。容器の壁に沿った、あるいは製造法における不完全さから生ずる微視的または微小の流路を通る、液体の漸進的流れは、流れがいったん停止したとき、再び開始する機構であると信じられる。さらに、検出できない振動

(例えば、装置付近の人の歩き、あるいは装置付近の、例えば、空調ユニット装置の始動および停止によって生ずるような)は、また、準安定な場合における流れを開始するために十分であろう。しかしながら、装置は希釈剤の添加および流停止接合における流れの究極的開始のために設計されるので、絶対の安定性の要件は存在しない。したがって、少なくとも10秒、好ましくは少なくとも

も1分、より好ましくは少なくとも5分の間維持できる流れの停止は、本発明の目的に対して十分である。

流停止接合は動く部分をもたないので、伝統的な弁ではない。むしろ、この接合は液体試料の表面張力から流停止への背圧に頼る。この背圧は多数の方法でつくることができる。例えば、液体と容器の壁との間の接触が存在する領域において、流路の断面積が増加するとき(例えば、小さい管が大きい室に入るとき、あるいは流路の断面積が増加するとき)、背圧は発生する。流路の断面積の増加が漸進的であるよりはむしろ急激であるとき、とくに試料の流路の毛管性が破壊されるとき、より大きい背圧およびより一定した操作は達成される。流路が漸進的に広がる間の容器の壁の不完全性は、液体を一方の側で他方より「クリープ (creep)」させ、これによって背圧の発生を回避する。液体は、また、不完全性が存在するとき、角のまわりでクリープすることがある。不釣合いの力は、また、接合が水平でないとき、存在する

であろう。水平の接合は、例えば、垂直の管が室の上部の水平の表面に入るとき、発生する。水平の管が容器の垂直の壁の中に入るとき、垂直の接合は存在し、そして停止流接合の底は、液体の異なる高さによって生ずる静水圧のために、接合の上部における圧力よりも大きいであろう。それにもかかわらず、水平でない流停止接合は、流路が大きい区域に入るとき、液体を含有する小さい流路の直径を減少することによって、発生させることができ、これによって接合の上部および下部の間の圧力の差を減少することができる。

多くの場合において、小さい直径の管(すなわち、測定室)が大きい受容室に入るとき、接合は形成されるであろう。小さい測定室は、より大きい受容室に、直角であるいは直角以外の角度で、入ることができる。後者の場合において、小さい管の内壁と室の表面との間の角度は、接合の円周のまわりの異なる位置において異なるであろう。

米国特許第 4,426,451号(これを引用によってここに加える)は、1つのゾーンから他のゾーン

への毛管流れが存在する装置において使用するための「メニスカス制御手段」と呼ばれる、ある数の流停止接合を記載している。この特許に記載される流停止接合は、本発明の装置において使用できる。しかしながら、この特許は、第2ゾーンが毛管ゾーンでない場合の流停止無関係である。毛管室の壁が徐々に狭くかつ徐々に膨張して流れの停止を提供しなくてはならないことを示す、この特許の特別の教示と対照的に、第2室（ここでは受容室）が毛管空間でないとき、本発明の実施において、急激な広がりはいっそう有効であることが発見された。不完全性は分子のレベルで存在することが認識されているが、接合は微視的観点からできるだけ鋭く、測定室の壁を形成する平面（これは湾曲であることができる）と流停止接合が見出される受容室の表面の壁を形成する平面との交差によって形成される理想的接合にできるだけ近付くことが好ましい。水平の接合を維持して圧力の差を回避し、接合の面積を減少し、毛管の表面を変化させて親水特性を増加し（水溶液のた

めに）、平滑な表面を提供し（粗い表面は表面に沿った液体のクリープを促進する）、そして断面積の急激な変化を提供する（好ましくは、約90°の交差する表面の間の角度を提供する）ことのすべてが、1つの室から他の室への液体のクリープを防止するはたらきをする。

一般に、小さい（毛管の大きさの）接合について、背圧はメニスカスによって形成される最小の曲率半径によって制御されるであろう。例えば、円形の断面をもつ毛管が大きい空間に入って、液体が静水圧下にその空間中に膨張するとき、メニスカスはほぼ球形であり、そして背圧（ Δp ）はヤング-ラプラスの等式によって与えられる： $\Delta p = 2\gamma / R$ 、ここで γ は試料の流体の表面張力であり、そして R は曲率半径である。参照：Millerおよび Neogi、"Interfacial Phenomena: Equilibrium and Dynamic Effects", Marcel Dekker, Inc., New York, 1985、および Davies および Rideal, "Interfacial Phenomena"、第二版、Academic Press, New York, 1963。流体が表面と0°より大

きい角度で出合うとき、この背圧は幾何学的項によって減少するであろう。半径、 R 、は静水圧が増加するとき変化する（小さくなる）ので、背圧および静水圧は釣り合う。静水圧が増加するとき、 R は装置の形状寸法および接触角によって決定される最小値（最大の曲率）に到達する。対応する背圧は、流停止接合によって維持されうる最大の静水圧を定める。

他方において、他の室と流れを連続させるべき毛管との間の接合は、流れを減ずるよりはむしろ促進するように特別に設計することができる。流れを促進するために、対抗するアプローチは流れの停止について上に示したものから取られる（例えば、接合の区域を減少するよりはむしろ増加するか、あるいは断面積を徐々に変化させる）。このような流れの接合の好ましい例において、流体流れの方向に延びる毛管のみぞは接合を通過する流れを促進する。このようなみぞの例は、特定の実施態様において後に提供する。

背圧は、また、液体が接触する表面が液体と容

器の壁との間の付着を増加するように変化するとき、つくられる（例えば、水性試料が親水性表面から疎水性表面に動くとき）。本発明の装置の種々の内表面の表面性質は、種々の物理的および／または化学的処理によって調節することができ、そして一般に調節される。同様な装置の表面の調節の説明について、米国特許第 4,756,884号（引用によってここに加える）。例えば、プラスチックの表面を処理してそれらの親水性を増加することができる。装置の全体または特定の部分を処理することができる。あるいは、装置の異なる部分を異なるプラスチックから作ることができる。毛管流れのために、0°～90°、好ましくは10°～85°、より好ましくは30°～70°の接触角が十分である。水性試料のためのこれらの接触角を提供するために、毛管表面は親水性であろう。非水性液体のために、疎水性表面は適当であろう。容器の壁の形状寸法および表面の湿潤性の組み合わせを使用することによって、0（断面積または表面の接着の変化なし）から20 cmの H₂O およびこれよ

り高い背圧の範囲が、液体として水を使用して達成できる。背圧が0であるとき、問題の位置は流停止接合ではない。流路の特定の点、例えば、固定体積の測定室から固定体積の受容室にかけて、を通過する試料の流れを防止するために十分な背圧が存在するとき、流停止接合は起こる。

試料の流れが流停止接合において停止するとき、測定室は固定体積の試料を含有する。希釈剤を希釈剤適用部位に添加しそして流れが再開されるとき（下の説明を参照）、希釈剤は固定体積の試料を受容室中に変位させ、そして試料を希釈するために受容室中に流れつづける。受容室中に置かれた内部の室の部分は、測定した固定体積を定める。測定室を実際に形成する装置の内部の空間の分画は、装置の形状寸法に依存するであろうが、装置の操作から容易に明らかとなるであろう。

流れを開始できる2つの方法は、表面張力による背圧を減少すること、あるいは流停止接合における静水圧を増加することである。本発明の好ましい実施態様において、流停止接合より十分に上

の高さに希釈剤適用部位を位置させて、表面張力によって発生する背圧を克服できる前方の静水圧を増加させることによって、希釈剤を添加するとき、流れは自動的に開始される。重力によって発生する静水圧を使用すると、試料および希釈剤を順次に添加して（装置に外部の力を使用する必要なしに）試料を測定しかつ希釈し測定および混合することができる。前方の静水圧は、また、接合より上の液体カラムの垂直高さが増加するように、装置を再び方向づけることによって増加することができる。必要に応じて、あるいは望む場合、試料および希釈剤の完全な混合は、このような装置において、後述するように、磁氣的攪拌棒または他の手段によって達成できる。

装置の動きは、また、流体流れの開始に使用することができる。単一の、鋭い、短い、開始/停止の運動または振動運動は適当である。単一の鋭い運動または振動は、それ自体、持続する流体流れを発生させることができる。なぜなら、開始および停止の運動は、反対方向に力を及ぼし、した

がって、平均化されるとき、流体の正味の運動を発生させないからである。しかしながら、初期の運動は停止流接合において液体試料の前方の運動を生じさせうるので、表面張力/静水圧のバランスは局所的に克服される；次いで試料の流体のメニスカスは毛管の区域と接触するので、流れは開始するか、あるいは液体の滴は形成し、そして受容室中に落下する。

流停止接合における表面張力による背圧は、接合における試料と可動部分とを接触させることによって減少させることができる。例えば、試料および希釈剤の両者を、受容室に導かれる制限した流れの接合において流れを開始させないで、装置に加えることができるような装置を製造することができる。可動部分を装置に含めて、流停止接合における表面張力をその位置に試料を接触させることによって破壊することができる。例えば、レバーまたは他の可動部分を使用して流れを再開することが可能である。1つの実施態様は、実際にメニスカスに接触するピン（レバーの先端におけ

る）を有する。流れを再開する技術を使用する本発明の好ましい実施態様は、流停止接合において液体と接触し、そして試料および希釈剤を混合することのできる、混合棒または同様な装置を受容室内に含有する。多数の磁氣的に作動する攪拌棒（それらのすべては棒の形態ではないが、それらは一般に共通した棒の形状をもつためこの用語で呼ばれる）が知られている。これらの攪拌棒は、ポリテトラフルオロエチレンまたは他の不活性のマトリックス中に埋め込まれた磁氣的または磁氣的に感受性の材料からなり、そして機械的に（例えば、モーター似取り付けられた磁石を回転するか、あるいは他の方法で動かすことによって）あるいは電氣的に（例えば、電気モーターのローターを回転するための回転磁場、または往復電流を発生させることによって）発生させた動く磁場によって作動される。受容室内に密に嵌合する大きさの攪拌棒を使用しかつ棒の位置に近接させて流停止接合を配置することによって、攪拌棒の正常の運動を利用して、流停止接合における試料のメ

ニスカスの突起と接触させることができる。このような突起は、装置中に存在する試料および／または希釈剤からの測定室中の液体を通して伝達される静水圧のため、あるいは接合の形状寸法のために、存在することができる。棒は磁氣的に所定位置に保持することができるので、試料を装置に添加する間、接触はなされない。例えば、棒の形状の攪拌棒は、接触が通常なされるであろう角度から離れる方向に 90° 回転することができる。

磁氣的攪拌棒に加えて、種々の形態の非磁氣的攪拌装置を使用できる。このような攪拌装置を使用する混合は、希釈の間または後に、機械的運動によって達成できる。例えば、装置を側面對側面で傾斜させるとき、受容室内で前後に動く滑り板を準備することができる。

振動を使用して流れを開始するとき、多数の振動が可能である。例えば、振動装置は装置の一部であることができる。あるいは、振動装置は、振動運動を流停止接合に伝達できる任意の位置において外部で装置と接触させることができる。これ

は、装置が、普通に使用される、硬質材料から作られる時、装置の任意の点であることができる。また、磁氣的攪拌棒の運動を使用して、流停止接合において液体と攪拌棒とを接触させないで振動を発生させることが可能である。なぜなら、攪拌棒の回転は典型的には装置内の回転であるからである。必要に応じて、振動は、受容室の壁中で攪拌棒がストライクする突起を含めることによって、あるいは攪拌棒がその上で回転する粗い下表面を準備することによって、増加させることができる。

流停止接合および受容室の位置および形状寸法に依存して、流れは自動的に（準安定条件の解放時の毛管作用または静水圧によって）連続するか、あるいは他の作用（例えば、再びメニスカスとの接触）を利用して、受容室内の液体の上昇するレベルが流停止接合の領域と接触するまで、希釈剤の静水圧下に試料および希釈剤の滴の流れを可能とし、前記接触の時、表面張力によって発生する背圧はもはや不可能であり、そして流れは固定体積の受容室が充填するまで続く。気泡の捕捉を防

止するために設けられた平滑な流れを除外して、受容室について特定の制限は存在しない。受容室の下部に試料および希釈剤の入り口を形成しかつベントに向かって上方に傾斜する受容室の上表面を設けることは、両方とも、気泡の捕捉を回避する。

ベントは、単に、装置から液体の排出を回避するために流停止接合によって終わる小さい穴であるか、あるいは液体を排出しないで気体を排出させるために設計されたより複雑なベント（例えば、空気を通過させるが、親水性液体を通過させることのできない、微孔質、疎水性の栓）であることができる。

本発明の装置を使用して測定および希釈できる試料の大きさに理論的上限は存在しないが、この方法および装置は少ない量の液体を測定しかつ希釈するためにとくに適する。したがって、測定室は、一般に、 $0.1 \sim 100 \mu$ 、好ましくは $1 \sim 30 \mu$ 、最も好ましくは $3 \sim 10 \mu$ の体積を有する。受容室は、一般に、 $3 \sim 1000 \mu$ 、好ましくは $10 \sim 300$

μ 、最も好ましくは $30 \sim 100 \mu$ の体積を有し、これによって $10^4 : 1 \sim 3 : 1$ 、好ましくは $10^3 : 1$ 、最も好ましくは $100 : 1 \sim 10 : 1$ の希釈比を提供する。毛管流れが起こる流路は、通常、約 $0.01 \text{ mm} \sim 2 \text{ mm}$ 、より通常約 $0.1 \text{ mm} \sim 1 \text{ mm}$ の対向する壁を有する。毛管の空間は管状（これは必然的に円形の断面を意図せず、正方形または他の規則的な形状であることができる）であるか、あるいは平らな板および側壁によって形成された空間を表すことができ、側壁は毛管の距離より離れた間隔である。少なくとも1つの平らな側面（例えば、正方形の断面区域、隣接する側面をもつ長方形は長さが $1 : 2 \sim 1 : 4$ 以下の倍率で異なる、または半円形）をもつ管状室は、流路を2つの隣接する表面の接合によって形成し、側面の1つが平らであることができる場合において、製作が容易であるので好ましい。

装置ごとおよび試料ごとの試料体積および希釈剤体積の変動は、ある数の因子によって決定される。

1. 装置の形状寸法、測定室のとくに長さ対断面の比。一般に、この比が大きいほど、精度はよくなる。この比は、流停止接合に関して流れの停止における試料の流体のメニスカスの位置が変動に影響を及ぼす程度を決定するであろう。

2. 装置ごとの表面の毛管性の寸法の変動。技術状態は約1%の再現性を示唆している。

3. 試料ごとの表面張力および接触角の変動。所定の型の典型的な試料、例えば、血漿についての可能な値の限定された範囲が存在する。好ましい寸法について、このような変動は有意誤差を生ずることが期待されない。

4. 希釈剤による試料の変位の程度における変動—ここにおける因子は次のとおりである：a) フィーダー管中への逆流；b) 測定室内の希釈剤および試料の混合の程度。試料ごとの変動は、試料の粘度および密度および希釈剤の粘度および密度における変動によって調節される。多くの典型的な試料流体（例えば、血漿）についての試料の粘度および密度の変動は非常には大きくない。希

釈の粘度および密度は、理想的には、最良の結果のためには、試料のそれと非常に多くは異なないように思われる。

これらの因子を考慮すると、好ましい寸法を使用する試料の体積における起こりうる変動の推定は1%より小さい範囲である。同様な考察は、試料の性質の変動が重要でなくなる（希釈のため）の場合を除外して、希釈剤の体積の変動に適用される。

試料の毛管を充填する時間は、よく知られた物理的原理から計算できる（参照、Chemical Engineer's Handbook (1973) 第5版、R.H. Peey & C.H. Chilton, McGraw Hill, New York）。一般に、時間は最小である。好ましい充填時間は5分より短く、より好ましくは1分より短く、理想的には10秒より短い。メニスカスが希釈のために必要となった（希釈剤の添加、装置の機械的または電氣的活性化）後、流体流れ前に経過する時間は有意であることがある。1分より短い時間は望ましく、好ましくは10秒より短く、最も好ましくは1秒より短い。

流体流れの遅延は、明らかに、初期の準安定の条件の発生から生じ、これは、多分初期の準安定の流れの停止の説明において前述した機構によって、時間経過とともに克服される。

試料適用部位は、測定室を充填するために十分な試料を含有し、かつ試料適用部位に適用した試料が、試料適用部位をオーバーフローすることによって失われないで測定室に直接流れるように、十分に速い流れを可能とすることができなくてはならない。

希釈剤適用部位は、希釈剤が流れる測定室、介在する流路または周辺の流路（例えば、試料適用部位へ逆流する希釈剤）および試料（または受容室内に存在する可動部分または攪拌棒）によって占有されない受容室内部の体積の残部を充填するために十分な液体の希釈剤を含有することができなくてはならない。受容室が試料および希釈剤で充填されるとき流れは停止するので、希釈比はこの最後の体積および測定室の体積によって決定される。例えば、測定室の大きさが5 μ lであり、そ

して受容室が15 μ lの体積をもつ攪拌棒を含有する120 μ lの内部の合計の体積を有するとき、希釈比は20 : 1（20体積の希釈剤、すなわち、試料の各単位体積、すなわち、5 μ lにつき100 μ l）であろう。

本発明の装置において好ましい小さい体積を使用するとき、希釈剤の添加が流れを自動的に再開することを意図されるとき、0.1 ~ 20 cm、好ましくは0.3 ~ 10 cm、最も好ましくは1 ~ 5 cmのH₂Oの範囲の制限された流れ接合の背圧を使用する。前の場合に記載したそれぞれの上限より大きい背圧は、流れをある他の理由で開始するとき、使用できる。

範囲の上限および下限を示すこの明細書における説明は、任意の組み合わせで利用できる、1系列の上限および1系列の下限を個々に表示するものとして解釈されることを認識すべきである。例えば、典型的な上限および好ましい下限は、組み合わせで使用して、中間の好ましい値の範囲を定めることができる。

試料を希釈しかつ混合することに加えて、本発明の装置は、また、混合前に試料を第1試薬と特定した量の時間にわたって自動的にインキュベーションしかつ第2試薬とインキュベーションすることができる。インキュベーション時間は、充填操作にたいして独立にすることができる。これは、受容室の異なる表面または表面の区域上に試薬を供給することによって達成される。例えば、適当な乾燥状態の第1試薬を受容室の底面に存在させ、そして第2試薬を受容室の上表面に存在させることができる。試料はまず受容室に入るとき、それは第1試薬と接触する。次いで、液体が受容室を充填するとき時間のずれが存在し、その間最初のインキュベーションが起こりうる。この時間の間に混合を、必要に応じて、実施することができる。試料および希釈剤が受容室に到達したとき、第2試薬は接触しそして反応に入る。試薬のある数のゾーンを受容室の異なる場所に準備することができる。インキュベーション時間は、受容室（底から充填する室について）の底面より上の試薬の帯

びの高さを変化させることによって、あるいはそうでなければ充填プロセスにおいて後に到達する点に試薬を配置させることによって（例えば、室が水平的に充填されるとき、流停止接合から異なる距離における垂直の帯）、受容室の体積および形状を変化させることによって、および希釈剤が試薬室に入る測度を変えることによって調節することができる。

この最後の態様は、「流れ制限装置」（これは流停止接合の一部であるかまたは異なることができる）準備することによって制御できる。例えば、希釈剤室と測定室との間の開口の大きさを調節して、それらの間の流れを制御する。希釈剤が試薬室に入る速度を制御する追加の因子は、希釈剤室の寸法、流停止接合より上のその高さ、および希釈剤が流れる流路中の任意の点における断面積である。また、流れの制限は受容室からのガスベントにおいて達成できる。

受容室を充填するための時間は、装置の構成パラメーターおよび試料および希釈剤の粘度および

密度によって制御されるであろう。問題の範囲は、0.1秒～10分、好ましくは1秒～2分、最も好ましくは10秒～1分である。ここに記載する設計のパラメーターは、試料の実験と組み合わせることができ、容易に所望の充填時間の選択を可能とする。

受容室より非常に大きい希釈剤室を準備することによって、流速の変動、したがって充填およびインキュベーションの時間の変動は最小となるであろう。しかしながら、使用者が希釈剤室を完全に充填しないとき、多少の変動はなお起こりうるであろう。したがって、希釈およびインキュベーション時間のより正確な制御は、過剰の希釈剤のためにオーバーフロー室をもつ希釈剤室を準備し、そして、オーバーフローが起こるまで、希釈剤室を充填するように使用者に指示し、これによって装置の各操作の間同一の希釈剤高さを得ることによって達成することができる。追加の改良は、充填操作の開始から終わりまでにおける高さの変動が最小となるように、希釈剤室に広い断面積を設

けることによって達成できる。このような大きい室は、必要に応じて、オーバーフロー室を準備しないで、線まで充填することによって使用できる。容器を破砕することによって解放される希釈剤の密閉容器を、また、使用して充填およびインキュベーションの時間を制御しかつ同一装置内に存在しうる固体の試薬と液体の試薬を分離することができる。

最初の16個の図は、単一の希釈を実施する、本発明の多数の実施態様を例示するために準備した。図面に示す実施態様は、包括的であることを意図せず、そして添付した特許請求の範囲内に包含される多数の他の実施態様は本発明の分野における当業者にとって明らかであろう。第1図～第10図において、液体と接触するただ1つの内表面が示されている。第11図および第12図は、外部の表面（そのへりは実線で示されている）および内部の表面（そのへりは破線でしめされている）の両者を含む装置全体を示す。第1図～第10図の内表面によって示される実施態様は、第

11図、第12図、またはこれらの図面の組み合わせまたは変更に類似する実際の装置の形態で製作することができる。例えば、第1図および第2図における内部の液体接触表面によって概略的に示された実施態様は、第11図にその全体で示す実施態様に密接に類似する。第13図～第15図は、外部および内部の表面の両者を示すために多数の観点において本発明の実施態様を示す。

第1図は、本発明の第1実施態様の垂直断面図を示す略線図である。試料適用部位10は、細い毛管12によって接合14において測定室20へ接続された浅いウェルまたはくぼみである。測定室20は、垂直であり、そして接合14より上に区画22および接合14より下に区画24をもつ。液体試料を適用部位10に添加するとき、液体は毛管12を通過して、接合14において測定室20の中に流入する。第1図において、室20はまた毛管の寸法をもつ、毛管の寸法とは室が毛管作用によって充填するために十分に小さい断面積であることを意味する。毛管作用は室20の区画24

において重力によって促進される。試料が室20の底部に到達したとき、流れは停止流接合50において停止する。第1図において区画22で示す、接合14より上の室20の部分は、毛管作用によって充填される。静水圧は、また、室20の充填室28のために利用されるが、試料適用部位10における液体レベルより上に存在する、充填区画26のためには静水圧は利用されない。本発明のこの実施態様において、測定室20の接合および希釈剤適用部位30において流停止接合55が存在し、これは過剰の試料が希釈剤適用部位中に流入するのを防止する。

流停止接合50の形状寸法および表面特性は、試料の静水圧を克服するために十分な背圧を提供するように選択する。この静水圧は流停止接合50より上の試料の最高高さから計算することができ、その高さは、この実施態様において、停止流接合50より上の試料適用部位(10)の上部の垂直高さ(すなわち、高さ52)である。接合は室20を形成する垂直管と室40の上水平表面と

の交差によって形成される。背圧を制御する主な設計の特徴は接合の断面であり、その面積を減少させて高い背圧を発生させかつ増加させて低い背圧を発生させる。

希釈剤を希釈剤適用部位30に添加するとき、静水圧の得られる増加は、流停止接合50における背圧を克服し、そして測定室20内の試料を希釈剤によって受容室40中に推進させる。受容室40内に含有される空気または他の気体はベント60から排出され、このベントは流体が出るためには小さすぎる(すなわち、ベントは、また、流停止接合として作用するが、希釈剤の静水圧が克服できない背圧を有する)。多数の他のベント配置を、また、利用できる。

本発明のこの実施態様において、流停止接合50において流れを開始するための手段は、単に液体の追加の高さおよび、希釈剤適用部位を測定室20より高く配置することによって発生した追加の圧力ヘッドである。希釈剤適用部位は、受容室40と比較したとき、十分に大きくて、受容室

40が充填されるまで、十分な圧力ヘッドは希釈操作の間維持される(すなわち、希釈剤適用部位30が部分的に消耗されたときでさえ、圧力ヘッドは流停止接合50にける背圧を克服するために十分である)。圧力ヘッドは、また、流路中の粘性抵抗によって生ずる流れに対する抵抗を克服するために十分でなくてはならない。

除去可能なキャップ11(これは滑り配置で試料適用部位10に、完全に除去可能にまたはヒンジであるいは、より好ましくは、取り付けられている)は、適用部位への液体の逆流を防止するために使用することができる。カバー11が希釈剤の適用前に所定位置に固定されるとき、この装置のこの区画におけるベントの不存在は毛管12中への液体の逆流に抗するであろう。キャップが存在しないと、希釈剤を30に添加するとき、毛管20および12を通りかつ試料適用部位10へ戻る多少の初期の流れが起こるであろう。十分な希釈剤を30に添加して、流停止接合50における背圧が克服されるようにすると、測定室20を通

って受容室40中に入る流れがまた起こるのである。50における表面張力を破壊するために有限の時間が要求され、こうして受容室40の中への流れは初期の毛管12中への逆流より後になる。

種々の毛管および室における流体流れの方向および大きさは、装置の寸法、流体の粘度および密度、および種々の液体カラムの高さに依存する。希釈剤を添加した後であるが、流停止接合50を通る流れが開始する前に、20から12および10の中への試料（および／または希釈剤）の逆流が存在するであろう。流れが50を通して開始した後、20からの試料（および／または希釈剤）の流れは12および24の間に分配され、そして次ぎによって制御される：

A. 圧力ヘッド：圧力が増加すると、流れは増加する。

B. 管の長さ：長さが増加すると、流れは減少する。

C. 断面：断面が増加すると、流れは増加する。

D. 粘度：粘度が増加すると、流れは減少する。

小にし、そして24を通過して40に入る流れに関して無視可能にすることができる。

40中に置換した試料の体積の精度は、管20中で試料および希釈剤を混合することによって解決することができる。毛管20の区画における混合の程度がアッセイごとに変化する場合、区画24を下に動いて40に入る流体の組成はまた変化するであろう。区画22の長さを最小にすることによって、この問題は無視できるようにすることができる。混合を最小にするための他の技術は既に述べた。

第2図は、同様な実施態様を示すが、主として、毛管12が測定室20に希釈剤適用部位30に非常に近い接合14において入ることにおいて異なる。これは接合14における静水圧を減少し、そして毛管12を通過して試料適用部位10中に戻って流れる希釈剤および試料の傾向を低下させる。

第3図は、第1図に示す実施態様の追加の変更を示す。主な差異は、毛管12が流路20より大きく、その結果測定室20は接合14において始

試料は(a)室40中に置換され、(b)毛管12中に置換され、そして(c)管20において希釈剤と混合されるであろう。試料の精確な置換は列挙した種々の因子によって制御されるであろう。しかしながら、所定の装置（および同一寸法に作られたコピー）について、これらの因子の特定は、試料の再現可能な量を受容室40中に変位させることを保証する。希釈装置において最も重要であるのは試料希釈の再現性である。なぜなら、希釈の実際の程度は、試料の初期の測定および／または装置内のより速い段階における流れのタイプに有意に影響を及ぼさないで、受容室の大きさを変更することによって容易に調節できるからである。

こうして(A)キャップ11を使用して12を通る逆流を遮断することによって、すべての流れは40中に入るであろう、あるいは(B)断面12を断面20より非常に小さくし、長さ24を長さ12に関して短くし、そして圧力ヘッド52を希釈剤の圧力ヘッド(70および22)に関して小さくすることによって、12中への逆流を最

まり、そして制限された流れ部位50へ延び、この部位50は受容室40内のその底付近にとちょうど位置する。この装置の残部およびその操作は前述したとおりである。この実施態様において部位30において希釈剤を添加すると、接合14および毛管12を通り、試料適用部位10に戻る流れが発生するであろう。しかしながら、この実施態様において、この逆流による害は発生しない。なぜなら、測定は接合14において開始され、そしてこの接合から希釈剤適用部位30へ延びる接続それ自体あるいは管または他の室の部分を含まないからである。試料適用部位10を閉じかつ流路12に大きい直径を与えることによって、逆流は促進される。

さらに、流停止接合50が受容室40の底付近に存在するように、管20を延長することによって、希釈剤適用部位30に大過剰の希釈剤を維持する必要はもはやない。50における表面張力が克服されかつ小さい体積の試料および希釈剤が受容室40に入った後、液体の表面は室40の底に

接触し、そして流れの混乱を排除する。したがって、室40に入る希釈剤の流れ、静水圧ヘッドが50における正常の背圧を克服するために要求されるものよりも低下した場合においてさえ、受容室40が充填されるまで、続く。なぜなら、停止流接合50における空気ギャップの不存在は背圧の発生を防止するからである。

前述の3つの実施態様のすべては、測定室20として毛管室を有する。第4図に示す実施態様は、毛管作用によって充填できない測定室20を有する。流停止接合50は、室20から室40に至る小さい出口を有することによってつくられる。静水圧は流体の体積にたいして独立であるので、流停止接合の設計は前述のものと異なる。しかしながら、このような実施態様において、接合14、試料が室に入る位置、は、室20の上部に位置しなくてはならないか、あるいは試料適用部位10は室20に十分な静水圧を提供しなくてはならない。なぜなら、毛管作用は試料を上方に誘導するために有効でないからである。この装置の

たは他の手段を含有する。

第5図に示す実施態様の形状寸法をわずかに変更することによって、流れを開始する手段として混合棒80を使用することが可能である。第6図に示すように、流停止接合50を室の底に配置することによって、50における試料のメニスカスを攪拌棒80と、それが回転しているとき、接触させ、これによって攪拌棒を回転させて流れを起こすことができる。高い圧力ヘッドは必要ではないので、希釈剤適用部位30を、流停止接合50における背圧を克服するために不十分な、より低い高さに配置することができる。しかしながら、希釈剤部位30は、いったん流れが開始したとき、室40を充填するために十分な静水圧を提供しなくてはならない。

第6図に示される実施態様の形状寸法についての変動は、第7図に示されており、この図面は垂直断面図よりはむしろ上からの平面図を示す。試料適用部位10は、接続12によって毛管の測定室20へ接続されている。接合14は測定室20

残部およびその操作は前述のしたとおりである。

上の実施態様は垂直の測定室20を利用する。水平（または混合した垂直／水平）の配置は、また、可能である。第5図に示す実施態様は、水平の測定室20を利用する。第5図は、また、ある数の他の可能な変更を示す。例えば、フィルター13が試料適用部位10に存在する。このフィルターは、例えば、赤血球を白血球と分離できるガラスフィルターであることができ、こうして適用部位10に適用した全血試料をろ過して毛管12によって抜き出される血漿試料を得ることができる。室20における毛管作用は、再び、この室を充填するために利用される。流停止接合50は試料が受容室40中へ流れるのを防止する。第2停止流接合55は、試料が希釈剤適用部位30に入るのを防止する。希釈剤適用部位を停止流接合50より垂直上に配置することによって、静水圧は再び試料を受容室40中に推進するために利用される。この実施態様は、また、室40において試料および希釈剤を混合するための攪拌棒80ま

に沿った任意の点に位置することができる。管12の断面積は、管20のそれより非常に小さい。希釈剤適用部位30は室20の1端に位置し（流停止接合55によって接続されている）、これに対して受容室40は他方の端に位置する（流停止接合50によって接続されている）。攪拌棒80は受容室40内に存在し、この室はベントを有する（図示せず）。希釈剤適用部位30は上に位置するか、あるいは壁を含有し、これらの壁は受容室40の高さより上に十分に高く位置して希釈剤が試料を受容室中に推進できるようにする。しかしながら、高さの差は流停止接合50における背圧を克服するために不十分である。むしろ、この背圧は、50における試料のメニスカスが攪拌棒／流れ80の開始のための手段と接触するとき、解放される。

また、流れの開始のための手段として振動を使用することによって、この装置または前述の装置のいずれをも操作することが可能である。停止流接合における流体の動きは、振動の振幅および振

動数が十分である場合、背圧を克服するために十分である。次いで、ほんのわずかの静水圧が流れの維持に必要であるか、あるいは流れは、後述するように、毛管の受容室を使用することによって維持することができる。

第8図は第7図に示す実施態様の変更を示し、ここで接合14を通して試料適用部位10への逆流は許される。管20の断面積は管12のそれより非常に小さい。したがって、測定室20は、第3図について前述のように、接合14から流停止接合50と測定される。この装置の残部および操作は第7図において記載されるとおりである。

第9図は、単一の適用部位が試料の適用および希釈剤の適用の両者のために働く、本発明の実施態様を示す。第8図に示す断面図は、試料を最初に添加するための適用部位10/30を有する。毛管流路20は測定室として働く。ベント(9)は溜90中に形成されている。吸収材料、例えば、綿を溜90中に存在させて、必要に応じて、液体を吸収させることができる。溜90を設けることに

よって、過剰の試料を抜き出し、こうして希釈剤を後に添加するとき、適用部位10/30中に試料が本質的に残らないようにする。10/30中に残る少量の試料は、寸法を適当に選択することによって、試料の体積(20)に比較して無視出来るようにすることができる。十分な希釈剤を添加して、測定室20中に保持された試料を受容室40中に推進させる。ポンプの大きさを適切にすることによって、過剰の試料を保持するために十分であるが、適用部位10/30に添加するための量の希釈剤を含有するためには不十分にし、この装置は試料の受容室への推進を確実にして操作することができる。この装置の残部およびその使用は前述したとおりである。

本発明の実施態様は、部分の間で流体を動かすために毛管作用にのみ頼るように設計することができる。第10A図および第10B図は、このような装置の水平断面図および垂直断面図を表す。この実施態様と第9図の前の実施態様の間の差は、受容室を毛管作用によって充填できるということ

ある。流停止接合50は小さいが、急激に広がる毛管である。毛管の空間を全体を通じて利用することによって、極端に小さい体積を測定かつ混合することができる。部位10/30に適用される試料は室20を充填するが、最初流停止接合50を通して流れない。静水圧が十分に低くとどまる場合、流れを発生させないで希釈剤を適用部位

100/30に添加することができる。しかしながら、いったん振動または鋭い運動によって試料が部位50におけるギャップを横切ると、流れは毛管作用によって受容室40中へ流れ続ける。別の振動装置を設けるか、あるいは攪拌棒80と操作のとき接触して、この攪拌棒を使用して装置を十分に振動させて流れを開始させる、粗い底表面または他のくぼみを室40に設けることができる。

第11図は本発明の装置(破線で示す外部の表面を含む)を示す斜視図であり、ここで測定室20は垂直であり、そして流れを開始する手段は希釈剤適用部位30および停止流接合50の間で垂直高さが異なる。受容室40はブロックの長さ

を横切り、ここで種々の室は2つの端の窓42および44を提供するように形成されており、これらの窓は測定のための光学通路を定める。ベント60は、希釈剤適用部位30の上部に等しい高さで出口に、上方にブロックを通して行くことが示されている。実際のベント出口をこの高さに配置し、そしてベントの直径を小さくすることによって小さい内部のベント体積を維持すると、ベントに入る液体によって発生する誤差は最小となる。受容室40が充填された後、ベント出口は希釈剤適用部位30に残留する希釈剤の高さより上に存在するので、静水圧はベントからの漏れをひきおこすために利用されない。第11図の装置は、片を一緒にしたとき、示す内部の空洞を形成する2またはそれより多い片から製造することができる。

第12図は、測定室20が第5図および第6図(垂直断面図)および第7図および第8図(平面図)に示すものに類似する方法で、水平である、本発明の実施態様の斜視図を示す。この実施態様において、希釈剤適用部位30を除外したすべて

の部分は、1986年6月1日に出願された米国特許第880,793号に記載されている型の2片の薄いプラスチックのカード様装置の形態で製造できる。希釈剤適用部位30は、上方に延びるシリンダーを平らな装置の表面に適当な位置で取り付けることによって製造される。示す実施態様において、攪拌棒80は第6図に示す実施態様について記載したものに類似する方法で、流れを開始する手段として作用する。しかしながら、また、第5図に示すものに類似する方法で、適用部位30における希釈剤からの静水圧を利用して流れを開始することが可能である。この装置の他の部分およびそれらの操作は前述したとおりである。

第13図-第15図は、以下の実施例において詳述する。

第16A図は、2つの室の間の接合において流れを停止させることを意図せず、むしろその交差を通過する流れを促進するために意図する接合の斜視図である。毛管の大きさのみぞ15は、毛管12から室20の中に流れを促進するために設け

られている。試料は流路12からみぞ15の中に流れる。第16B図の垂直断面図に示されているように、毛管12および室20の間の接合14は、そうでなければ、流停止接合として作用する。毛管みぞ15を設けることによって、試料を推進させて接合14を過ぎてクリープするようにさせる。みぞ15は毛管の寸法であり、そして流路12からの試料を捕捉し、そしてそれを接合14を過ぎて誘導させることができる。みぞ15は第16図に示すように室20の回りに完全に延びることは必要でないが、交差する室の間の毛管の接続を提供することのみが必要である。

本発明の装置のすべては、前述したか否かにかかわらず、普通の方法で使用できるが、個々の工程を実施するための手段において多少の変更が存在する。試料をすべての場合において試料適用部位に添加する。試料は外部のエネルギーを加えないで（すなわち、ポンプ、真空、空気圧などを利用しないで）試料適用部位から固定体積の測定室の中に流れる。固定体積の測定室は1または2以

上の接合において終わり、これらの接合は希釈剤の添加前に試料の流れを停止させる。次いで、希釈剤を同一装置の希釈剤適用部位に添加する。試料の添加および希釈剤の添加の2つの工程は、通常述べた順序で実施する。なぜなら、希釈剤適用部位および試料適用部位の両者は測定室に接続されているからである。希釈剤を最初に添加するとき、試料よりむしろ希釈剤は測定室において測定される。しかしながら、ある実施態様は、測定室から希釈剤を排除する設備が設けられている場合、試料が測定室中に存在するまで、試料の添加前に、装置内に希釈剤を存在させることができる。例えば、コラシブルバッグを試料の添加前に希釈剤適用部位に配置することができる。試料を装置に添加し、そして試料が測定室を充填したのち、バッグを破裂することができる。破裂可能な不透過性材料のバリヤーは、また、利用して希釈剤が測定室中に早期に入るのを防止できる。試料および希釈剤の同時の添加と測定室中への異なる速度の組み合わせ（試料は希釈より速く流れる）は、また、

同一の結果を達成できる。本質的な特徴は、試料室が希釈剤の充填より前に試料で充填されるということである。これが機械的弁、破裂可能なバッグ、試料および希釈剤の適用順序、あるいは他の手段によって達成されるかどうかは、本発明の実施にとって重要ではない。

添加した希釈剤は、測定室および流停止接合をとって、固定体積の測定室中に流れる事ができる。しかしながら、この流れはそれを開始するための外部の活性化なしに、かならずしも起こる必要はない。ある場合において、外部の活性化は必要である。なぜなら、希釈剤適用部位への希釈剤の添加によって生ずる追加の静水圧は、流停止接合における表面張力のための背圧を克服するために十分であることがあるからである。他の場合において、静水圧は不十分であり、そして流れを開始するための他の手段を、前述のように、使用しなくてはならない。

受容室の充填の間、その中に捕捉された空気又は他の流体はベントを通して解放される。ベント

は十分に小さくして流停止接合を形成し、こうして液体が受容室内に捕捉されるようにするか、あるいはベント出口は希釈剤適用部位における希釈剤のそれより高いレベルに位置して、静水圧が有意の体積の液体を受容室から外に強制的に出さないようにする。

本発明の装置は、他の自動的測定装置と比較して、構成及び操作の両者において、非常に簡単である。典型的には、動く弁または他の部分は、流れを再開するために流停止接合において液体表面と接触するための攪拌棒または可動部分以外の単一の希釈を実施する（ある実施態様において）実施態様において存在しない。この部分は磁氣的に可動であることができ、さらに攪拌棒として利用して受容室において試料および希釈剤を混合することができる。

本発明の停止流接合は、室の直径、液体の表面張力、圧力ヘッドなどを変化させるためのここに記載する基準および背圧および液体の流れに関する既知の物理的原理を使用して容易に設計すること

ができる。多少の例示的計算は、下の実施例に記載されている。

試料の系統的希釈が可能であるカートリッジの実施態様の部分は、試料適用部位、混合室、希釈剤適用部位、混合物単離室および測定室、および混合室から流体を混合物単離室および測定室中に流すことを制御する、少なくとも1つの弁を包含する。希釈剤適用部位から混合室への流体の流れを制御する第2の弁は、カートリッジの一部として存在することができるか、あるいはカートリッジを嵌合する装置の一部として存在することができる、前記弁は毛管通路中の液体の流れを制御するためのカートリッジ中のベントを操作する。ある実施態様において、試料測定室はまた存在するであろう。前述の弁をもたない第1実施態様と対照的に、種々の簡単な弁を設けて、装置の内部の室の間の流体の通行を制御することができる。1つのみの弁が単一のカートリッジ中に存在するが、複数の弁が存在することができる。これらの弁は、前述の装置中に存在する直線の流れの配置と対照

的に同一室の複数の使用（例えば、単一の混合室における系統的希釈）ならびに複数の混合室における複数の希釈および混合を可能とする。

種々の部分および種々の部分の機能は、試料を装置に適用しかつ系統的に希釈するとき、作用の過程に従って理解することができる。以下の説明は有機化のこのプランに従う。

試料、試料適用部位、希釈剤適用部位、試料測定室、および混合室は、単一の希釈を実施する第1実施態様について前述したとおりである。しかしながら、第2実施態様の装置は、少なくとも1つの弁が存在することにおいて異なり、前記弁は、例えば、廃物流体の混合室からの排出、または混合した試料および希釈剤が静水学的に接続した測定室へ入るのを制御し、そして、また、混合室内で調製された混合物の一部を試料採取しかつ測定する点でこの第2実施態様は異なる。さらに、他の弁、例えば、希釈剤適用部位から希釈剤の流れを制御する弁は本発明の装置中に存在することができる。

本発明の実施態様において、混合室を使用して、希釈剤適用部位より小さい混合室を準備することによって、希釈剤の体積を決定することができる。他の場合において、希釈剤の体積を希釈剤適用部位の体積によって決定し、この場合において混合室は試料および希釈剤の合計した体積と少なくとも同程度に大きく、通常それより大きい体積をもつ。

気泡の捕捉を防止するために平滑な流体の流れを形成するという以外、混合室の形状寸法に関して特別の制限は存在しない。受容室の下部に試料および希釈剤を入れ、そしてベントに向かって上方に傾斜する受容室の上表面を準備すると、捕捉される気泡は回避が促進される。混合室が試料および希釈剤の結合体積より大きい場合、ベントは好ましくは混合室の非湿潤性の上部分である。捕捉された空気を排出できるベントまたは他の手段は、空気の捕捉が装置の種々の室および／または流路の間の流体の通行を妨害する、すべての位置に設けなくてはならない。

系統的希釈のカートリッジの実施態様における流路および室の大きさは、単一の希釈の実施態様におけるものに類似する。

系統的希釈お混合の可能性は、混合室に静水学的に接続された混合物の測定室お単離室、および混合室から混合物単離室への流体の通行を制御する弁をによって提供される。第1希釈は上に示したように起こり、その間、示した弁は閉じて混合室からの液体の逃げを防止する。混合物が形成した後、混合物測定室への流れを制御する弁を開き、そして流体は混合室から静水圧および／または毛管作用の影響下に流れる。混合物が流入する混合物単離室の部分は、混合した試料および希釈剤の合計の体積より体積が小さい。この体積は、室の形状寸法、混合室中の液体から利用されうる静水圧の量、および存在する毛管力によって決定される。もとの混合室中で第2希釈を実施するか、あるいはそれ以上の希釈および／または分析のために混合した試料および希釈剤の単離された部分を他の位置に位相することのどちらを意図するかに

依存して、種々の形状寸法を設けることができる。例えば、混合物単離室は管（これは円形の断面を意味しない）であることができ、その少なくとも一部は混合室および混合物測定室の接続点から上方に延びる。弁が開いているとき、混合物は混合物単離室中に、2つの室中の液体のレベルが等しくなるまで、流入し、これによって静水圧を均等にする（毛管作用は無視できると仮定する）。混合物のこの部分が弁を閉じることによって単離された後、混合物の残部を、混合室中の廃物流体出口に導く第2弁を開くことによって、混合室から排出することができる。第2弁を閉じた後、第1弁を開くと、混合物の単離された部分は混合室へ戻ることができる。次いで、第2希釈を混合室内で実施することができる。

あるいは、混合物測定室の一部は、第1弁より下に、例えば、VまたはU字形で延びることができ、他の部分は上方に延びる。混合物測定室の下の方に第3弁を設けると、第1混合物の測定した部分を第2混合室中に排出することができる。こ

の実施態様において、混合室中に廃物流体の出口は不必要である。なぜなら、第1混合物から第1希釈混合物の残部を除去する必要はないからである。この実施態様において、第2測定は、また、第1のそれに類似する。すなわち、停止流接合によって終わる測定室を使用して、第2希釈によって後に希釈するための混合物を測定することができる。

いずれかの実施態様において、測定室の直径を毛管の寸法とし、こうして混合物測定室において混合物が上昇するレベルを決定するとき、毛管力が意味があるようにすることができる。この高さは、ベントあるいは大きい直径のセグメント（例えば、泡室）を設けて毛管作用を破壊することによって容易に調節することができる。

本発明の装置は、特定のアクセシで使用するために設計することができるか、あるいは種々の弁を開閉し、そして種々の希釈剤の含量に依存して、複数のアクセシを実施できる装置として製造することができる、ここで前記希釈剤は試料中に存在す

る分析物に依存する検出可能なシグナル（例えば、色反応）の発現のための試薬を含有できる。

室および／または流路の間の流体の通行を制御するであろう任意の型の弁を、本発明の装置において使用できる。簡単な外部の力を加えおよび解放することによって、開閉の位置の間で動くように作動可能な簡単な弁は好ましい。

このような弁の例は、液体の通路の中にあるいはそれに隣接して存在する、弾性遮断弁を包含する。例えば、弾性遮断部材は、遮断部材がその正常位置にあるとき、通路の狭い部分が弾性遮断部材によって遮断されるように、収束または発散する通路の中に存在することができる。流路の制限された部分から離れる方向にかつ流路のより広い部分に向かって力を加えると、遮断部材を流路の狭い壁から離れる方向に動かすことによって、弁は開くであろう。あるいは、常態で開いている弁を設けることができ、この弁は液体をカットオフする位置に弾性遮断部材を動かすことによって遮断される。このような弁の特定の例は、下に詳述す

る。

このような弁の他の例は、流体流路を横切る、流路と密接にかみ合う滑りピンを包含する。このピンは、それが第1位置にあるとき、流路を通る流れを遮ることのできるセグメント、およびピンが第2位置にあるとき、流路を通る流れを可能とするセグメントを有する。このようなピンの例は、ピンの2つの対向する面の間に流路を有する長方形のピンを包含し、ブロックが閉じた位置にあるとき、流路のみぞは一致せず、そしてブロックが開いているとき、流路のみぞは主な流路と一致する。円形の断面をもつピンを使用することができ、これはピンが嵌合するとき流路ときっちりかみ合い、そしてピンが閉じた位置にあるとき、流路を遮断する、ピンの遮断セグメントを設けることによって可能となる。より小さい断面積（例えば、ダンベルのハンドル中に存在するような）は、ピンの弁が開いた位置にあるとき、ピンの小さい中央部分のまわりに環状の流路を提供する。

弾性部材は、ピンを閉じた位置あるいは開いた

位置にバイアスするために使用できる。次いで、ピンに作用する力は、ピンを第2位置にスライドさせるので、ピンの弁は交互の位置似存在する。

好ましい実施態様において、ピンがその2つの位置の間で動くことができるように、ピン上に外部の力を加えるアクセスをもうける。例えば、装置から外方向に突起するピンの区画を設け、こうしてピンのスライド軸にたいして平行に作用する力が、バイアス力の方向に抗して作用することによって、そのバイアス位置から第2位置にピンを動かすことができるようにする。あるいは、バイアスする力に反対のピンの面から外部の環境に導かれる開口を設けることができる。例えば、この開口に入る圧縮空気または外部の装置のフィンガーから、外部的に加えられる力を使用して、ピンをその開いた位置と閉じた位置との間でスライドさせることができる。弾性シールを設けて、ピンに力を加えることのできる間、開口を通る液体の損失を防止できる。このようなシールは、また、前述の弾性遮断部材に設けることができる。

本発明のカートリッジの一体部分として使用できる弁は、ここに例示したものに限定されない。むしろ、小さい流路、例えば、流路を通る液体の流れを制限するために圧縮できる、流路の柔軟な壁、通る液体の流れを制御できる任意の弁を使用できる。さらに、最初に閉じている弁がいったん開き、次いで開いた位置に維持される場合において、溶解可能なバリアーをも設けることができる。

また、外部の弁を準備することが可能である。例えば、毛管流れが発生する流路は外部のベントを閉じることによって遮断することができる。外部の弁を閉じるとき、毛管流路中に空気または他の気体が存在するために、液体は毛管流路中に入ることができない。ベントを開くと、液体は毛管流路中に入ることができる。ベントが閉じている場合、液体は毛管流路中に含有されるが、単離された液体は他の操作のために後に使用できる。

外部のベントの制御から成る弁は、流れが毛管流路を通して起こる場合（それゆえ空気は液体の

流れの制御に有効である）および液体が使用前のカートリッジ中に貯蔵されない場合において、使用することができる。多くの場合において、カートリッジを使用者に供給するとき、カートリッジ中に前もって測定した希釈剤（これは試薬を含有することができる）を貯蔵することが可能である。内部の機械的弁は、このような場合において、偶発的漏れを防止するために好ましい。あるいは、液体の希釈剤を希釈剤適用部位においてガラスまたは他の破壊可能な容器中にシールすることができる。外部のフィンガーを使用して、容器を破壊しかつ希釈剤適用部位において希釈剤を提供することができる。

簡単な外部の力の適用によって操作できる弁を準備することによって、カートリッジ様装置を構成することができ、ここでカートリッジを挿入する分析装置によって、前もって決定した方法で弁を開閉する。この分析装置は、弁の開閉のための手段を設けることに加えて、カートリッジの種々の混合および／または測定室中の液体または分析

物の存在を検出するための、種々の光学のおよび／または他の型のセンサー含有することができる。

本発明の装置における種々の位置に試薬を準備することができる。インキュベーション時間は、弁のマニュアル操作によって、あるいはカートリッジを挿入する装置における機械的または電子的に記憶されたプログラムによって、制御することができる。プログラムは弁の開閉の順序および時間を制御するであろう。プログラミングされた装置は、ソレノイドまたは弁を開閉するための力を供給する他の手段を含有することができる。毛管通路を通る流れがベントの開閉によって制御される実施態様において、ベントを開閉できる可動のシールパッドは、カートリッジを挿入する、外部のプログラミングされた装置の一部を形成するであろう。

第2系列の図面は、本発明のこの第2実施態様についてのある数の変更を例示するために提供された。図面に示す実施態様は、包括的であることを意図せず、そして特許請求の範囲内の多数の他

の実施態様は当業者にとって明らかであろう。

第17A図は、線A-Aが第17B図中の断面図の位置である、本発明の実施態様の垂直断面図である。また、第1実施態様の垂直断面図である、第17B図中の線A-Aは第17A図に示す図面の位置を示す。試料適用部位130は、本体部材190の側面に位置する。希釈剤適用部位110は、ブロック190の上面中の空洞である弁112は、希釈剤適用部位110から通路114を通して混合室140へ行く、希釈剤の早期の流れを防止する。試料測定室132は、試料適用部位130を流体通路114に接続する。流停止接合は、試料測定室132と通路114との交差部に存在する。ベント146は、試料および希釈剤が室に入るとき、混合室中の空気がその室から逃げるようにすることができるようにする。弁142および144は、混合室140から混合物が早期に出るのを防止する。弁142は混合室140と単離室160との間の通路を制御し、この通路は弁142から上方に傾斜する狭い流路である。弁144は、過剰の混合物を、混合室140から廃物流体流路152を通して

廃物流体容器150へ進行させ、この容器はベント154によって外部の環境へ接続されている。ベント162は、ベント142が開いているとき、混合室140から単離室160へ液体が入ることができるようにする。第2希釈剤適用部位120は弁122によって制御され、この弁は希釈剤が接続流路124を通して単離室160に入り、そして弁142を通して混合室140中に戻って流れるのを防止する。本体部材190は、その周辺のまわりにリップ102を有して、過剰の希釈剤のための受器として作用する空間100を提供する。希釈剤は希釈剤適用部位110および／又は120に希釈剤を適用し、そして少量の希釈剤を、それぞれ、オーバーフローリップ108または118にオーバーフローさせることによって測定され、そして低い受器の空間100中に流れ、これによって希釈剤適用部位の完全な充填（したがって希釈剤の正確な測定）を保証される。アクセス流路113は弁112へ外部の圧力を加え、そして弁を開閉させるために設けられている。例示する弁の詳細は、後の図面中に記載されている。

第17図の装置は、なかでも、つぎの方法で使用できる。液体の試料、例えば、フィンガー粘着後、フィンガーへ付着する血液の滴を試料適用部位130へ接触させる。次いで、希釈剤を希釈剤適用部位110に、希釈剤がリップ108をオーバーフローするまで、添加する。次いで、弁112を開いて希釈剤適用部位110中の測定した希釈剤が、通路114を通して混合室140中に流れることができるようにする。希釈剤が室132および通路114の接合における流停止接合を過ぎて流れるとき、試料は希釈剤中に吸引される。弁142および144の両者は、この第1の混合のとき、閉じている。そうでなければ混合室140中に捕捉されている空気は、ベント146から出る。室140中の混合は、室中に混合棒を含有させることによって、あるいは装置全体を前後に振動させることによって促進することができる。

次いで、ベント142を開いて、混合物の静水学的に制御された部分を混合物単離室160中に入れる。混合物は室160中を、静水学的および毛管の

力が均衡するまで、上昇するである。次いで、弁 142を閉じ、室 160中の混合物の一部を単離する。次いで、室 140中の混合物の残部を廃物室 150中に出口流路 152を通して、弁 144を開くことによって、排出する。弁 144を閉じ、そして弁 142を開いて、単離された混合物を混合物 140中に再び入れる。次いで、希釈剤を第 2 希釈剤適用部位 120に添加し、そして弁 122を開いて、混合物の単離された部分を第 2 希釈剤で希釈する。適当な大きさの室を準備することによって、それ以上の希釈操作は、室 160中で混合物の一部を単離し、次いで第 3 またはそれ以上の希釈剤添加することによって実施できる。

本発明の装置は、第 17 B 図に示すように、本体部分中にすべての空洞および通路を形成することによって、容易に製造することができる。次いで、カバープレート 195を使用して内部の空洞を形成し、アクセス流路（例えば、弁 112についてアクセス流路 113）またはベントを必要に応じてカバーパネル中に設ける。

中に流入し、次いで上昇する流路 266および／または垂直の流路 268中に上方に流れる。次いで、弁 242を閉じ、そして第 2 混合操作を室 270中で実施する。弁 272は開いて試料を第 2 混合室 270中に流入させ、その後弁 222は開いて希釈剤適用部位 220中の希釈剤を室 270中に入れる。第 1 8 図中に示す方法で 3 つの部分の単離室を設けることによって、流路 264中の第 1 混合物の不注意の保持が防止され、これは流路 266が存在しない場合起こるであろう。流路 266はベント 262からの空気のためのアクセスを提供し、これによって流路 264は自由に第 2 混合室 270中に排出される。

第 1 9 図は、単一の希釈剤適用部位を使用して系統的希釈を実施する、実施態様を示す。単離室 360はベント 362によって外部の環境に接続されているが、それ自体第 2 希釈剤適用部位に接続されていない。試料および希釈剤適用部位 310からの希釈剤が混合室 340中に入って第 1 混合物を形成した後、弁 342を順次に関閉および閉じて、室 360中の第 1 混合物の静水学的に決定された部分

第 1 8 図は、別の毛管 232を試料を獲得しおよび／または測定するために準備する、本発明の第 2 実施態様を示す。この実施態様における試料適用部位 230は、毛管 232が嵌合するくぼみである。接続する流路 234は、試料が通路 214中に入ることができるようにする。この実施態様における特徴の多くは、第 1 7 図中に示されているものに厳格に類似する。このような特徴は参照数字によって識別され、ここで参照数字の最後の 2 つのアラビア数字は第 1 7 図中の参照数字の最後の 2 つのアラビア数字と同一である。参照数字の最初のアラビア数字は特定の図面を同定する。e g 第 1 8 図中の弁 212は第 1 7 図中の弁 112と同一である。したがって、この説明の残部および他の図面は、主として実施態様間の相違に向けられる。

第 1 8 図中の混合室 240は、第 1 7 図に示す混合室と、廃物流体出口が存在しないことにおいて異なる。その代わり、単一の希釈は、弁 242が開いた後、実施される。混合物は静水学的制御下にこの実施態様の試料単離室の下降するアーム 264

を単離する。次いで、弁 344を開いて第 1 混合物の残部を廃物液体室 350中に排出させ、その後弁 344を閉じる。次いで、弁 342を再び開いて室 360中の第 1 混合物の単離された部分を室 340中に再び入れる。弁 312が閉じてしばらくした後、第 2 希釈剤（または第 2 体積の第 1 希釈剤）を希釈剤適用部位 310に添加する。次いで、弁 312を再び開いて混合室 340中で第 2 混合物を形成させる。この操作を必要に応じて頻繁に反復するか、あるいは廃物室 350の容量が消耗するまで反復することができる。

第 2 0 図は、試料適用部位および試料測定部位が同一である、本発明の実施態様を示す。試料適用部位 430／432 からの試料の流れは、弁 431によって制御する。試料は通路 433を通して混合室 440に行き、ここでそれは希釈剤適用部位 410からの希釈剤と混合される。混合後、弁 442は順次に開閉して、室 460中の第 1 混合物の一部を単離する。泡室（非毛管空間） 461を設けて、過剰の液体の室 460中への吸引の毛管性を防止する。こ

の実施態様の残りおよびその操作方法は、第17図について説明したとおりである。

第21図は、本発明の複合態様を示し、試料適用部位と希釈剤適用部位と弁操作との組み合わせによって多数の分析を行うことができるようになっている。異なる容積を有する多数の試料測定室532, 532' および 532'' を設けて異なる大きさの試料を測定できるようになっている。同様に、異なる容積を有する希釈剤適用部位520, 520' および 520'' を設けて、それぞれを弁522, 522' および 522'' によって制御することもできる。廃液室550と第二の混合室570とを設けて、いずれかの混合室で混合（およびそれに続く測定）を行うことができる。異なる弁システムの制御下に、別の分離室を設ける。例えば、第一の混合物が室540で生成したならば、弁543を閉じたままで弁542を開くことができる。それ故、流路566は流路564および568とは無関係に作用し、第一の混合物の一部分を単離する。あるいは、弁542を閉じたままにしておき、弁543と563を開くことも

できる。これらの場合には、流路564および568は混合物単離室として働く。混合室540に残っている混合物が廃液室550へ排出された後、弁543および563を開いて第一の混合物のトラップされた部分を第二の混合室570へ排出するようにすることができる。第18図とは異なり、排水室540は通気穴546から室564にトラップされた混合物に空気を供給することができるようになっているので、この工程順序では流路566は必要でない。

第21図に示されるような多用途カートリッジを設けることによって、試料適用部位と（様々な程度の希釈を行うことができる）希釈剤適用部位とを適性に組み合わせることにより且つ様々な試薬を含有する希釈剤を選択することにより、様々な分析を行うことができる。特定の種類の用途のためのカートリッジの使用を単純にするために、カバーを設けて、選択された試料および／または希釈剤適用部位のみを得ることができるようにすることができる。例えば、第21図は試料適用部位カバー535を示しており、これは例えば特定の

分析のための試料適用部位以外の総ての部位を被覆するように適用されるテープであることができる。同様に、カバー501は、流路502および503を通して希釈剤適用部位510および520のみに接近することができるようになっている。第22図に示されるように、異なる分析に対して交替されるカバーを設けて、出入り流路が異なる位置にあって異なる希釈剤適用部位に接近し得るようにすることができる。

多くの種類の弁を本発明の装置に用いることができるが、特に好ましい態様は第23図～第26図に示している。第23図は、第17図の態様の弁112として存在し得るような弁の横断面図である。流路188は装置中に存在し、この装置はこの態様では基材部材190およびカバープレート195とから形成されている。この流路は、希釈剤適用部位110から通路114（これは混合室140へと続いている）への試料の流路を横切っている。第23図の横断面図に示される弁は、第24図の透視図に示されている。流路中をスライドする弁の

部分は円筒状ピンであって異なる直径を有する断面を有するものからなっている。妨害セグメント182は流路188にぴったりと合っており、ピンが第23図に示される位置にあるときには室110から通路114への流体の通過を妨げる。ピンは弁112の本体を外側へ押圧するばねのような弾性部材180によってこの位置に保持されている。カバープレート195の流路188の深さは、ピン112を適正な位置に保持するように選択される。ピン

112の末端には突起部186が設けられて、弁を閉位置に偏倚させる弾性部材180によって生成される力と平行且つ反対方向に作用する外部から加えられる力によって流路188中のピン112を開放位置へスライドさせて、セグメント184が液体の流路中へ移動するようにすることができる。ピン

112の部分184はセグメント182よりも直径が小さく、セグメント184の弁112の中心部の周りに液体の環状流路を提供するようになっている。例えば、本発明のカートリッジが嵌まる装置の一部である駆動部材196は、第23図で矢印によって

示される方向に移動して、ピン 112の突出部分 186に作用することができる。駆動部材 196がカバープレート 195に接触することによってピン 112をその最大幅だけ移動させると、弁 112は最大開放位置になる。

弁の第二の態様は第 2 5 図および第 2 6 図に示されており、第 2 5 図は垂直断面図であり、第 2 6 図はスライドピンの透視図である。この場合には、ピンは長方形であって両面間に流路 185を有しており、液体を通過させることができるようになっている。同じ面 187の部分は、ピンが閉位置に移動すると液体の通過を妨げる。第 2 5 図の弁は、第 2 3 図の弁とは幾つかの点で異なっている。ピン 144は、フォームパッド 181によって通常の閉位置よりも通常は開放位置に偏倚されている。出入り流路 143は、第 2 3 図の出入り流路 113と同様にカバープレート 195に設けられている。しかしながら、ピン 144の面には突起部が設けられていない。その代わりに、ピン 197がカートリッジが嵌め込む分析装置の部品として設けら

れている。ピン 197は、第 2 5 図において矢印で示される方向に移動すると、流路 143に入るように配設される。この態様は容易に駆動する弁を提供するが、カートリッジの外部表面上の突起部が操作によって偶発的に作動することを回避している。流路 188は肩部 183を有しており、ピン 144が過度に移動しないようになっている。

用いられる番号系によって示されるように、第 2 5 図の弁 144は第 1 7 図の弁 144と同じものである。しかしながら、第 2 3 図および第 2 5 図の弁は、弁を必要とする本発明の装置の如何なる位置に用いることもできる。更に、この種類の弁の多くの変更も、これらの特定の弁の説明から当業者には明らかであろう。

上記の図面は、一定の縮尺比で描かれたものではなく、本発明の装置の多くの可能な変更の幾つかの相対的な位置および操作を示すためのものである。第 2 7 図は、第 17 A 図および第 17 B 図に模式的に示された装置に類似の本発明の装置の一定の縮尺比での透視図である。参照番号の後の 2 桁

は、第 17 A 図および第 17 B 図の参照番号の最後の 2 桁に対応する。弁 612, 622, 642および 644は、第 2 4 図に示したピンの突起部 186が存在しないこと以外は、第 2 3 図および第 2 4 図に示された種類のものである。代わりに、ピンは、第 2 5 図に示されるように内部で接触している。第 28 A 図は、本発明の 7 番目の態様の垂直断面図であり、線 B-B は第 28 B 図の断面図の位置を示している。同じく第 7 番目の態様の垂直断面図である第 28 B 図における線 A-A は、第 28 A 図に示される図の位置を示している。示されている装置は、基材部品 790と 2 個のカバープレート 795および 797とから調製される。通路および流路のほとんどは、基材部品 790中に成形されている。カバープレート 795は開口 713のような開口を有し、これを通して力を加え、弁 712のような内部弁を操作することができる。この態様では、弾性ブロック部材 712が、流路の方向に発散している流路 788中に存在する。流路 788の狭末端は弾性ブロック部材 712の一端によってブロックされ、この

部材はカバープレート 797が流路 788におけるブロック部材 712をトラップする時に加えられる内部圧縮力によってブロック位置に固定されている。弾性シール 715を設けて、装置から試料または希釈剤が洩出することなしに、開口 713を通してブロック部材 712に力を加えることができる。弾性部材の末端 712での圧によって、それを狭いブロック部分から広い部分に押しのけて、流れを起こすことができる。実際の装置では、弾性ブロック部材 712は、概略薄目の鉛筆消しゴムの寸法および形状をしており、シリコンゴムで作ることができる。

弁 712が解放すると希釈剤が室 710からブロック 790の全面に沿って流路 710を通過して、次いで弾性ブロック部材 (弁) 712 を含む 788中を流れる。流路はブロック 790の後側の流体流路 714中へと続き、液体は流路を横切るブロック 790へ入り、次にブロック 790の前面を横切り、最後に液体は混合室 740に入る。出入りパネル 745が室 740に設けられ、所望ならば製造工程中に試薬を

室に添加することができるようにしている。

試料適用部位 730は、ブロック 790の状面に設けられている。2個の流路が試料適用部位から出ている。一つの流路は計測室 732であり、同様な計測室について上記したように操作する。もう一つの流路 734は、試料適用部位 730から過剰の試料を除去するために設けられている。流路 734は流路 732よりも小さく、試料は最初のうちは主として計測室 732中を流れる。過剰の試料流路 734は過剰の試料を、通気穴 738を通して大気に通じている過剰試料室 736に導く。試料の測定容積は、それ故適用部位 730に加えられた試料の量とは無関係に流路 732に含まれる。

混合が生ずる室 740の直ぐ下のブロック 790の下表面に窪み 747を設ける。この窪みにより磁石又は他の手段がすぐ近くに接近し室 740に保持されている攪拌棒又は板を動かす一方、過剰の混合物を容易に室 750に排出できるように廃液室 750を混合室 740の下に位置させたまま（位置をずらすけれども）にしておく。

ール（弁）を再び開いて、分離した混合物を混合室 740に再び入れる。更に、室 720の希釈剤は、流路 761及び室 762にトラップされた液体を除去し、弁 722を開いたとき、トラップされた液体を流路 763及び 764から吸い込むのに役立つ。

希釈室 710及び 720には、中に予め計量した希釈剤をトラップする取り外し及び密封可能なカバー 705が付いている。カバー 705は、弁 712及び 722を開いたとき流れが生じさせることができるように、使用前に取り外す。又、所望の場合、室 710及び／又は 720に希釈剤を再充填することができるように、溜空間 701及び 721を設けてもよい。

第29図は、第28図に示した型のカートリッジとともに使用して特定の診断を行うのに使用する試薬を示した概略図である。ヘモグロビンの微量成分であるヘモグロビンA1cは、正常人に存在するが、低血糖の場合にその量が増加する。従って、ヘモグロビンA1cの測定により、糖尿病患者における、長期のインシュリン制御の評価が可能

この第7の実施態様では、混合室 740で最初に生成した混合物の一部分を分離するための毛管路を設ける。ブロック 790の前面に沿った流路 761は、カバープレート 795をベース 790にかぶせる前に試薬を塗布する場合のある毛管間隙 762に通じている。この毛管路は、ブロック 790を横断する開口部 763に向かう。毛管路 764は、ブロック 790の裏面に続き、後板 795を通過してベントスペース 765で終点となる。実際のベントはバックカバープレート 797における開口部 767を介して生じる。電磁制御ベントシール（図示せず）は、この毛管路への液体の出入りを制御するのにこの実施態様を用いる場合の装置の一部分を構成する。毛管流は、流路 764が毛管でないベントスペース 765に入るときの流路 764の末端で停止する。次にこのベントシールを取り替え、毛管トラック全体(761~764)により形成される空間の中の所定量の混合物を分離する。空気がこの空間にトラップされているので、液体は流路 724には入らない。過剰の混合物を混合室 740から排出後、ベントシ

となる。分析では、全血を第一のセットの試薬と混合して総ヘモグロビン含量を測定後、第一混合物のアリコットについてヘモグロビンA1cを測定する必要がある。この方法の工程を第29図に概略示す。未測定血液滴の試料を、試料細管に自然に入れる。試料の大きさについては、血液流は試料細管と変性剤溜から混合／読取室に至る経路との合流点で停止するので、試料細管の容積により定まる。弁Aを開くと、チオシアネート溶液が混合室の方向に流れ、血液試料を引き込む。血液とチオシアネートの混合物により混合室が満たされるが、この混合物がエアベント（第29図には図示していない）に達すると液体の流れが停止する。往復混合板により、血液とチオシアネートとの均一混合物が生じ、混合室に存在するフェリシアン化物及び凝集剤が溶解する。約1分後、血液が溶解し、ヘモグロビンが変性する。このとき、カートリッジが挿入された装置に入れてある光源及び検出器を使用して、540nm及び800nmでの吸光度が測定される。つぎに、弁Aを閉め、ベントのカ

バーをはずして混合物の一部分を測定（混合物分離）細管に流入させる。その後、ベントを閉めて、つぎの工程で弁Bを開いて反応室に残存している全ての内容物をオーバーフロー室に排出する間に、分離した混合物が混合室から排出しないようにする。反応室を排出後直ぐに、弁Bを閉め、弁Cとベントを開き、希釈剤を乾燥抗体・ラテックス試薬室を通して流し、その試薬を再懸濁後、変性血液（即ち、分離混合物）を測定細管から混合／反応室に移す。その後、変性血液／試薬混合物を混合し、約30秒間における濁度の変化を測定することによりヘモグロビンA1c含量を求める。抗体がヘモグロビンA1cに対して特異的であるので、抗体被覆ラテックス粒子の凝集の結果、濁度が増加する。第28A図に示した装置における第29図に説明した試薬の位置は容易に明らかとなる。即ち、第29図の試料細管は、第28B図の測定室732である。チオシアネート溶液は室710に、A1cアッセイ希釈液は室720に、乾燥抗体・ラテックス粒子は室762に、そしてフェリシアン化物と

凝集剤は室740の異なる位置にそれぞれ入っている。毛管流路761～764は、測定（混合物分離）細管にベント制御を付与する。このベント制御は、ベント室765で行われる。第29図の弁A、B及びCは、それぞれ第28B図の弁712、744及び722である。第28A及びB図に示した全装置の高さは約2インチ（5cm）であり、幅は3インチ（7.5cm）未満である。この装置の具備するボデー部材790の厚さは、0.394インチ（1.00cm）である。この結果、室740内で試料の分光光度分析を行うための標準経路長が決まる。

以上本発明につき、一般的説明をおこなったが、以下、本発明を更に明確にするために具体例を示す。以下の実施例は、本発明を限定するものでなく、好ましい実施態様を示すものである。

（実施例）

実施例1

本発明を実施するため、自動計測希釈装置を設計し組み立てた。本装置は、第1の流体を定量分

析し、希釈剤の溜への添加とともに、規定量の希釈剤を自動的に添加する。本装置を第13図に示す。本装置は、固形アクリルブロック5（この中に各種室をドリル等のプラスチック切削操作により形成する）と本装置の底部を形成するために用いるフラットプレート6を包含する。本装置の平面図を第13A図に示す。線分B-B及びC-Cは、第13B図及び第13C図に示す側面図の部所をしめす。平面図13Aにおいて、試料室10と希釈剤室30の開口部は、ブロックの二つの部分の帳面に認められる。計測室20は、室30の底部に配置されている。ベント60は、該ブロックの下方部に位置しており、より明確な像は、側面図に見ることができる。

第13B図は、ベント以外の全ての内部室及び流路を見ることのできる断面図である。毛管路により試料室10が計測室20に連結される。毛管路は、接合部14にて計測室内に入る。細管12の直径は、室20のものより小さいため、この接合部において、表面張力による逆圧が発生するのを

防止するため、接合部14には、流路12が室20内に入るのにあわせて外向きのテーパーを与えてある。室20は、測定室20と受入室40の接合部にストップフロー接合部50を有する垂直管である。希釈剤室30と接続する室20の頂部には、流停止接合部55もある。受容室40の下部分45は、室40の上部分よりわずかに広くしてあり、流体を室40に混合するのに使用する平らで長方形の板（図示してない）の所定の位置に保持されるようにしてある。下ブロック6は、部分45の下の方の室40の下表面を構成している。下板6は、ねじによりブロック5に接続されている。

第13C図は、第13図に示される図の右側から見た断面図である。ベント60が流停止接合部50から室40の反対の端のブロック5の低水平面に出口を与えていることがわかる。室40中の液を混合するのに使用される平板（示されていない）は室40の低部分中のセクション45として示されるスロットの小部分を占め、そして第13C図に示す装置において端から端への滑ベルことにより

流体を混合する。さらに第13C図において、屋根の残部よりも室内に低く延びる流停止接合50における受容室40の屋根中に小セクションが見られる。この特徴は、室40を充填する最初の段階の間に室40上方屋根上試薬に液体が接触するのを防止するために重要であり、そしてさらに室40中のガスが気泡として捕捉されることなく試料及び希釈剤により置き換えられることを保証する。

第13図に示される装置の流停止接合50は、垂直チューブと室40の上面を形成する水平面との接合点である。第13図の実施態様において示される内部室の実際の寸法を次の表に示す。

第 1 表

室／チューブ 番号	半 径 (mm)	長 さ (mm)	容 積 (μ l)	名 称
10	2.35	10.77	187.0	試料適用部位
12	0.17	7.95	0.72	連結流路
20	0.52	5.87	3.1	測定室
30	5.00	26.21	2060.0	希釈室
40	—	10.00	55.0	受容室

接合点50の上の希釈剤表面の最大高さの予想

γ = 表面張力：60ダイン/cm

θ = 接触角：40°

12 = 連結流路

20 = 測定室

計算された充填時間は、予想される実験誤差の範囲内で、実験的に測定された充填時間と同じであった。

受容室40は、数種の操作特性を与えるように構成されている。この室の長手方向を通して光の透過が妨げられないために、底表面上に平坦なままに残る低い部分45中に攪拌棒を含む。この室の部分は、1cmの路長および光が入り出すための平坦な末端を有しており、それにより一般に有用な浅いキューベットセグメントを備えている。攪拌棒は、往復的な磁界の影響下で往復運動ができるための金属片を含有するテフロン製である。この運動は、室内の液体の混合をもたらす。

受容室40に2以上の試薬を存在させることができる。第1の試薬は、停止流接合50付近の室40の表面かまたは攪拌棒に適用することができ、

は Young-Laplace の式を用いて行われた。

$R = 0.01515$ cm (毛管20の半径)、 r = ダイン/cm (ヒトの血漿についての合理的な値)、及び ρ (希釈剤密度) = 1.00 g/cc と仮定して、 2.4 cm H₂O の値が得られた。

毛管12及び20を満たす時間を記述する式が作られた。重力の効果は考慮されなかった。この効果は第13図に示す装置において主たる効果を有しないと考えられる。

連結流路及び試料毛管を満たす時間

試料流体を適用部位10に適用し、この流体はここから毛管現象により連結流路12及び測定室20に流れる。これらの流路を満たす時間は次の式で与えられる。

$$t = \frac{2\pi\mu}{r \cos \theta} \left[\frac{(L_{12})^2}{R_{12}} + \frac{2L_{20}(L_{12})(R_{20})^3}{(R_{12})^4} + \frac{(L_{20})^2}{R_{20}} \right]$$

式中、

R = 半径 (第1表に示すような)

L = 長さ (第1表に示すような)

μ = 粘度：0.010 g/cm.sec

そして室40内へのこれらの流体が入った際にすぐに試料及び希釈剤と接触される。第2の試薬は、室の左末端における室40の水平表面の上部(第13C図に見られるような)に適用され、そして室を満たす流体がこの領域に到達するまで液体と接触されない。従って、反応および分析室に入る流体と試薬の逐次的な混合は、第2試薬との接触の前に試料と第1試薬のインキュベーションを可能にする制御した時間間隔により達成することができる。

インキュベーション時間は、希釈剤の受容室への流速を制御することにより提供される。流れの制御は、測定室20の首の上部に制限を設けるか、または室30に希釈剤の流れを制御する手段を供給することによって提供することができる。例えば、第13図に示される態様では、小さな中央の穴を有するワッシャー様の装置が室30の底部境界面に接してしっかりと設置されている。室30からの流体の流速は、その後ワッシャーの穴の直径により制御される。接合点50における流れの

制御は、流体の高さにのみ依存するので、ワッシャーまたは他の流れ制御装置は、該装置の操作に他のいかなる影響も示さない。例えば、流れ制流子を備えていない第 1 表に示した寸法を有するカートリッジの受容室を満たすために必要な時間は、約 0.1 秒である。半径 0.08 mm および長さ 7.5 mm の流れ制流子では、満たす時間は 6.5 秒である（前もって与えられているパラメータ値を用いる）。

混合室を満たすための時間は、希釈室、測定室および受容室の寸法、ならびに流体の粘度および密度に依存する。満たすための時間は次式により与えられる：

$$t = \frac{8 \mu (R_{20})^2}{\rho g} \frac{V_{40}}{\pi (R_{20})^4} + L_{20} \frac{1}{(R_{20})^4} - \frac{1}{(R_{20})^4} + L_r \frac{1}{(R_r)^4} \\ \times \ln \frac{L_{20} + L_{20} + L_r}{L_{20} + L_{20} + L_r - \frac{V_{40}}{\pi (R_{20})^2}}$$

上式中、

g = 重力加速度

μ = 流体粘度

前記の流体のすべてを添加した場合には、接続流路および測定室を満たした。接合点 5.5 および接点 5.0 において、すべての場合に流れが停止した。希釈剤を希釈室の 2 mm 以上の深さまでゆっくりと添加した場合、試料は測定室から 1.4 の上方に急速に移動し、そして接続流路 1.2 から試料部 1.0 に逆流する。その後（2、3 秒のうちに）、測定流路の部分から 1.4 の下方の 4.0 への流れが生じた。染料の移動に判定によれば、1.4 の下方の管 2.0 中の試料のすべては 4.0 中に移動した。まったく空気をトラップすることなく室 4.0 が満たされ、そしてベント 6.0 が満たされた場合に流れが停止する。第 13 C 図に示されるように室 4.0 は、底から上部へよりは、むしろ右から左へと満たされる。

例 2

前に第 9 図で一般的に示されたタイプの追加の態様もまた、本発明の操作を示すために構成された。その装置は、流体の流れを促進するためにエッチングされた、0.65 mm の厚さのプラスチック製

ρ = 流体密度

R = 半径

V = 容積

L = 長さ

3.0 = 希釈室

2.0 = 測定室

4.0 = 受容室

r = 流れ制流子

受容室を満たす時間の計算値および実測値は、実験誤差の範囲内で一致した。

試験装置の初期の観察は、その装置が設計された所期の使用者に好都合の態様での測定、希釈および小量混合に対するその有用性を証明した。試験には、試料として染料およびヒトの血漿の水溶液を用い、そして希釈剤として緩衝溶液（0.13M の NaCl を含有する 100mM のリン酸ナトリウム、pH 7）を用いた。使用する前に、装置をプラズマエッチング処理して水溶液との接触角を減少させた。観察した接触角は、エッチングおよび装置の事前の使用に応じて 30~70° で異なった。試料適用部に

ストリップから構成された。そのストリップは適当な大きさに切断され、そして穴が種々の室、ベント及び適用部位として作用するように開けられた。ストリップは、毛管トラックが種々のカートリッジ成分の間に形成されるように切除されたトラックを有する 0.09 mm の厚さの両面テープにより一緒に接着された。実際の装置を形成するためのプラスチック製ストリップ及び両面テープの集成体は、第 14 図に示される。第 14 A 図は平面図であり、そして第 14 B 図は、第 14 A 図の D-D 線にそっての断面図である。材料／希釈剤適用部位 10/30 が上部のプラスチックストリップ 5 そして中間のプラスチックストリップ 7 を通して 4.0 mm の直径の穴を開けることによって作られた。底部のプラスチックストリップ 9 には穴は開けられなかった。室 2.0 は、底部の両面テープ 8 から切除されたトラックにより形成された。トラックは 1.0 mm の幅を有した。類似するトラック 9.5 は、適用部位 20/30 を、過剰のサンプルを吸収するために重ねられたフィルター紙 100 を含む溜め 9.0 に連

結した。受容室40は、プラスチックストリップ7に直径4.0mmの穴を開けることによって形成された。室40上のプラスチックストリップ5中の0.5mmの直径の穴は、ベント60を提供した。長さ2.5mmの小さな鋼製攪拌バー(80)が室40に備え付けられた。毛管トラック20及び95は、それぞれ長さ10mm及び5mmであった。

一滴の血液が適用部位に適用され、そして両トラックを流下される。流下トラック20は、流停止接合50(これはトラックよりもより深く且つ幅が広い)で終結した。すべての残存する血液は、適用部位10/30が空になるまで、トラック95を下に流れ、そして該血液は溜め90中のフィルター紙100中に吸収される。この場合、確定された体積の試料が測定室20中に単離された。次に、過剰の希釈剤(等張生理食塩水)が適用部位10/30に添加され、そして攪拌バー80が外部回転磁界(実験室用攪拌器により付与された)を用いて回転せしめられた。攪拌バー80と血液試料の前縁との接触は液体表面を破壊し、そして再流れを

引き起こし、そしてこの流れは重力によって生じる。測定室20中の血液は完全に希釈剤により交換され、そして流れは、受入れ(混合)室40が血液及び希釈剤により満されるまで連続した。

例 3

アメリカ特許出願第924,633号(1986年10月29日に出願された)に記載のように、第7及び8図に示される態様と類似する第3の態様が、血漿がフィルターを通過した後、血漿を希釈するために用意された。この装置は、第15図に示され、ここで第15A図は、平面図であり、そして第15B図は第15A図の線E-Eにそって取られた断面図である。

その装置は、例2の態様で記載のようにプラスチックストリップ及び両面テープから製造された。種々の穴開けされた室及びベントの直径は、次の通りであった：試料適用部位10, 4.0mm；希釈剤適用部位30, 4.0mm；受容(混合)室40, 4.0mm；及びベント60, 0.5mm。測定室20は、長さ2.5mm及び幅1.0mmであった。導入用試料流路12は、

長さ4.0mm、幅1.0mmであり、そして第15Aに示されるようにトラック20の左端に位置した。0.65mmの厚さのガラス繊維フィルター(Tojo GA200)を、サンプル適用部位10中に存在せしめた。攪拌バー80は、例2の態様で使用されたものと同じであった。

一滴の血液が試料適用部位10中のフィルターに適用された。赤血球を含まない血漿がトラック12中に現われ、そして測定室が完全に満たされるまで、その測定室20中に流れた。流れは、流停止接合50及び55で停止した。希釈剤(水)が希釈適用部位30に添加された。流れは、攪拌バー80が回転するまで始まらなかった。いったん流れが始まった後、希釈剤により、測定室20からの血漿のすべてを置換して受容(混合)室40中に入れた。流れは、室40が充満するまで連続した。

血漿を可視化するために、染料が、実験の前、血液サンプルに添加された。トラック12中へのサンプルの有意な逆流は存在しなかった(たぶん、

フィルターが有意な耐流れ性を提供したためであろう)。

本明細書に記載されたすべての出版物及び特許出願は、本発明が関係する当業者の熟練のレベルの表示である。すべての出版物及び特許出願は、個々の出版物又は特許出願が特別且つ個々に引用により組込まれているかのように、引用により本明細書に組込まれる。

この発明を詳細に示し、そして記載したが、特許請求の範囲内で修飾及び変更を行なうことができる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の第1実施態様の内部の液体接触表面を示す垂直断面図である。

第2図は、本発明の第2実施態様の内部の液体接触表面を示す垂直断面図である。

第3図は、本発明の第3実施態様の内部の液体接触表面を示す垂直断面図である。

第4図は、本発明の第4実施態様の内部の液体接触表面を示す垂直断面図である。

第5図は、本発明の第5実施態様の内部の液体接触表面を示す垂直断面図である。

第6図は、本発明の第6実施態様の内部の液体接触表面を示す垂直断面図である。

第7図は、本発明の第7実施態様の内部の液体接触表面を示す水平断面図である。

第8図は、本発明の第8実施態様の内部の液体接触表面を示す水平断面図である。

第9図は、本発明の第9実施態様の内部の液体接触表面を示す垂直断面図である。

第10A図および第10B図は、本発明の第10実施態様の内部の液体接触表面を示す、それぞれ、水平断面図および垂直断面図である。

第11図は、垂直の試料測定室をもつ本発明の第11実施態様の斜視図である。

第12図は、水平の試料測定室をもつ本発明の第12実施態様の斜視図である。

第13A図は、本発明の第13実施態様の平面図を提供し、そして第13B図および第13C図は垂直断面図を提供する。

第21図は、本発明の第5の複数希釈の実施態様の垂直断面図である。

第22図は、第21図の実施態様とともに使用する3つの希釈剤適用部位のカバーの平面図である。

第23図は、第17A図の装置の弁および取り囲む部分の分解垂直断面図である。

第24図は、第23図の弁の斜視図である。

第25図は、第17A図の弁の第2実施態様の分解垂直断面図である。

第26図は、第25図の弁の斜視図である。

第27図は、本発明の第6の複数希釈の実施態様の斜視図である。

第28A図および第28B図は、本発明の第7の複数希釈の実施態様の垂直断面図である。

第29図は、第28A図および第28B図の装置を使用してヘモグロビンA1cの分析を実施するときの試薬およびそれらの位置の概略的ダイヤグラムである。

図中、10は試料適用部位、

第14A図および第14B図は、本発明の第14実施態様の、それぞれ、平面図および垂直断面図を提供する。

第15A図および第15B図は、本発明の第15実施態様の、それぞれ、平面図および垂直断面図を提供する。

第16A図および第16B図は、毛管流路から大きい室の中への試料の流れを推進するための毛管流路をもつように変更した、第13B図の接合14に対応する接合の、それぞれ、斜視図および垂直断面図である。

第17A図および第17B図は、本発明の第1の複数希釈の実施態様の垂直断面図である。

第18図は、外部で測定した試料を装置に添加する、本発明の第2の複数希釈の実施態様の垂直断面図である。

第19図は、本発明の第3の複数希釈の実施態様の垂直断面図である。

第20図は、本発明の第4の複数希釈の実施態様の垂直断面図である。

20は測定室、

30は希釈剤適用部位、

40は受容室、

50は流停止接合部、

60はガスベント

をそれぞれ示す。

特許出願人

バイオトラック, インコーポレイティド

特許出願代理人

弁理士 青 木 朗

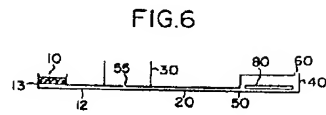
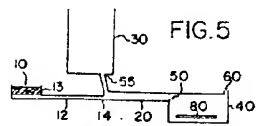
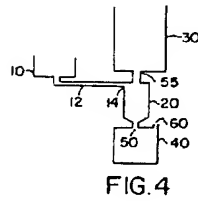
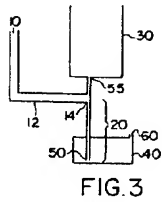
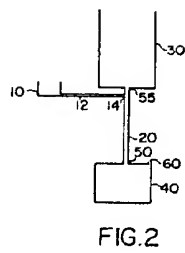
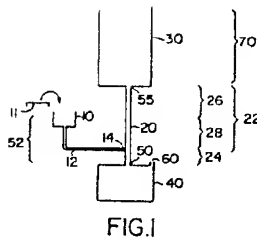
弁理士 石 田 敬

弁理士 福 本 積

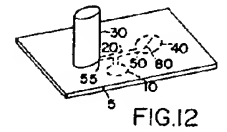
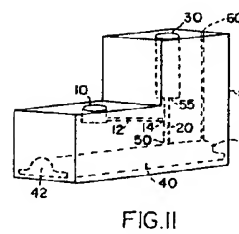
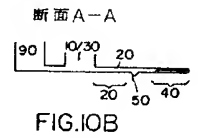
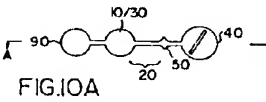
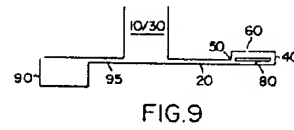
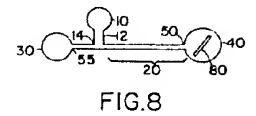
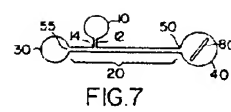
弁理士 山 口 昭 之

弁理士 西 山 雅 也

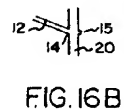
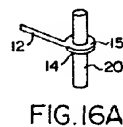
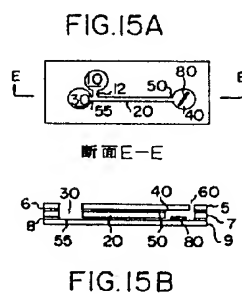
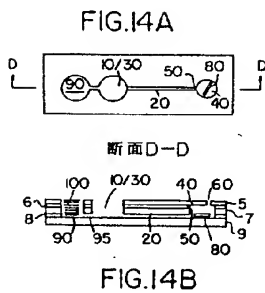
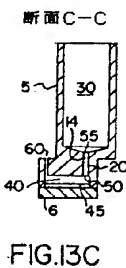
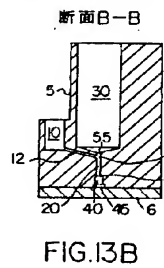
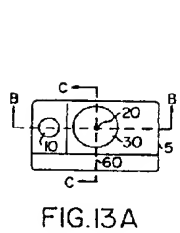
図面の浄書(内容に変更なし)



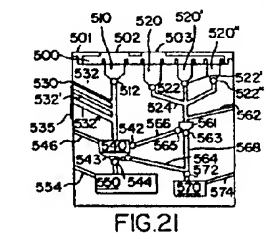
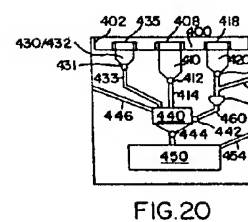
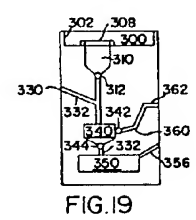
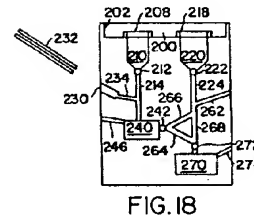
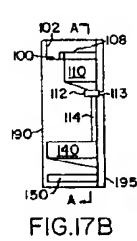
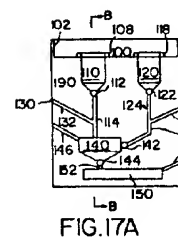
図面の浄書(内容に変更なし)



図面の浄書(内容に変更なし)



図面の浄書(内容に変更なし)



図面の浄書(内容に変更なし)

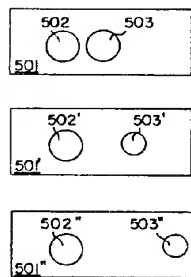


FIG. 22

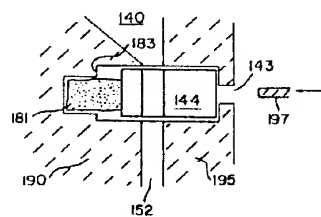


FIG. 25

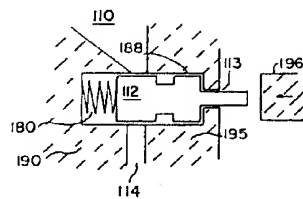


FIG. 23

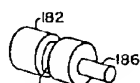


FIG. 24

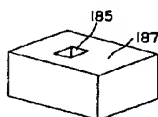


FIG. 26

図面の浄書(内容に変更なし)

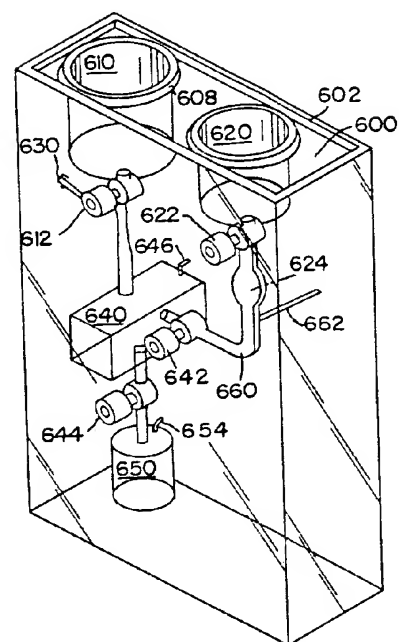


FIG. 27

図面の浄書(内容に変更なし)

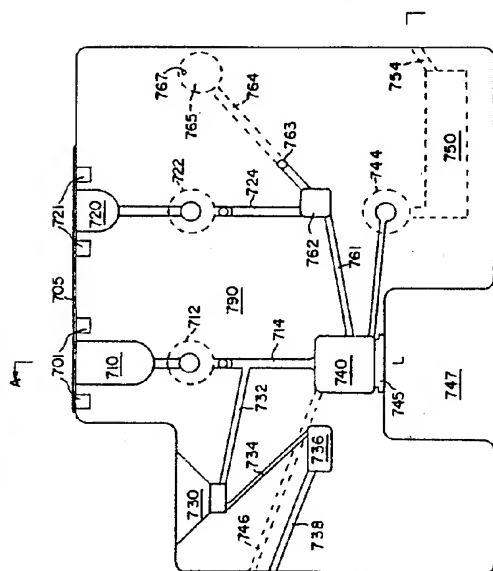


FIG. 28B

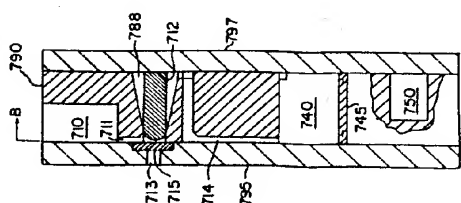


FIG. 28A

図面の浄書(内容に変更なし)

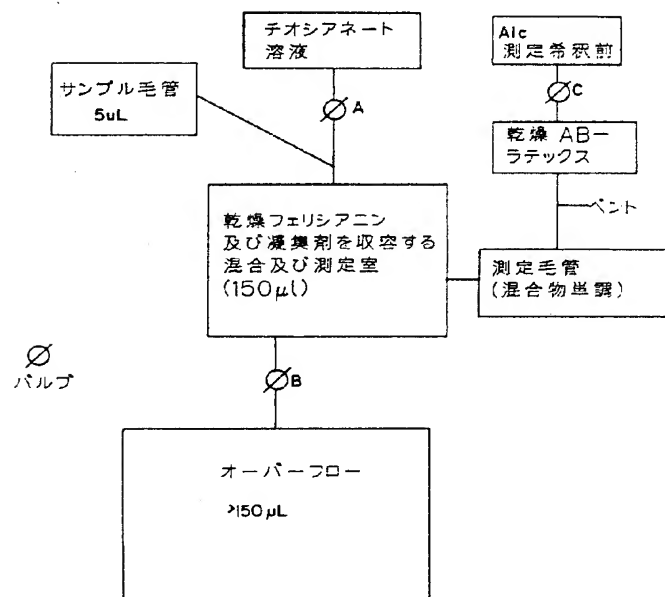


FIG. 29

第1頁の続き

優先権主張 ②1987年11月5日③米国(US)④117791

⑦発明者 マイケル エム. ゴリン アメリカ合衆国, カリフォルニア 94301, パロ アル
ト, 1010, フォレスト アベニュー501

⑧発明者 マイケル イー. コブ アメリカ合衆国, カリフォルニア 94086, サニーベ
ル, ベルモント テラス 967-1

手続補正書(方式)

昭和63年12月16日

特許庁長官 吉田文毅 殿

1. 事件の表示

昭和63年特許願第213515号

2. 発明の名称

液体サンプルの希釈及び混合のための装置及び
方法

3. 補正をする者


事件との関係 特許出願人

名称 バイオトラック, インコーポレイティド

4. 代理人

住所 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号

静光虎ノ門ビル 電話 504-0721

氏名 弁理士(6579) 青木 朗 
(外4名)

5. 補正命令の日付

昭和63年11月29日(発送日)

6. 補正の対象

- (1) 願書の「出願人の代表者」の欄
- (2) 委任状
- (3) 明細書
- (4) 図面
- (5) 明細書第1頁の「発明の名称」の欄

7. 補正の内容

- (1)(2) 別紙の通り
- (3) 明細書の浄書(明細書第1頁の「発明の名称」以外内容に変更なし)
- (4) 図面の浄書(内容に変更なし)
- (5) 明細書第1頁の「発明の名称」の「液体サンプルの希釈及び混合のための装置及び方法」を願書の「発明の名称」に一致させるべく『液体サンプルの希釈及び混合のための装置及び方法』に補正する。

8. 添付書類の目録

- | | |
|-------------|-----|
| (1) 訂正願書 | 1通 |
| (2) 委任状及び訳文 | 各1通 |
| (3) 浄書明細書 | 1通 |
| (4) 浄書図面 | 1通 |